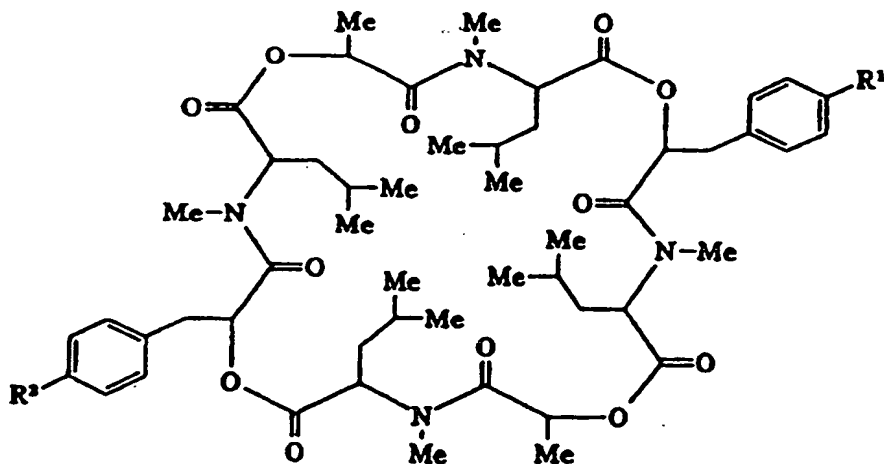




(51) 国際特許分類6 C07D 273/00, A61K 31/395	A1	(11) 国際公開番号 WO97/11064  (43) 国際公開日 1997年3月27日(27.03.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02730  (22) 国際出願日 1996年9月20日(20.09.96)  (30) 優先権データ 特願平7/244051 1995年9月22日(22.09.95) JP  (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEIJ SEIKA KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 阪中 治(SAKANAKA, Osamu)(JP/JP) 岡田裕美子(OKADA, Yumiko)(JP/JP) 大山 真(OHYAMA, Makoto)(JP/JP) 松本麻紀(MATSUMOTO, Maki)(JP/JP) 高橋正明(TAKAHASHI, Masaaki)(JP/JP) 村井 安(MURAI, Yasushi)(JP/JP) 飯沼勝春(IINUMA, Katsuharu)(JP/JP) 〒250 神奈川県小田原市栢山788 明治製菓株式会社 薬品技術研究所内 Kanagawa, (JP)	アヒム, ハーダー(ACHIM, Harder)(DE/DE) ノルベルト, メンケ(NORBERT, Mencke)(DE/DE) D-51368 レーファークーゼン バイエル株式会社内 Leverkusen, (DE) (74) 代理人 弁理士 八木田茂, 外(YAGITA, Shigeru et al.) 〒105 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, KZ, LK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, TR, UA, US, 欧州特 許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: NOVEL CYCLIC DEPSIPEPTIDE PF1022 DERIVATIVES

(54)発明の名称 新規環状デプシペプチドPF1022誘導体



(I)

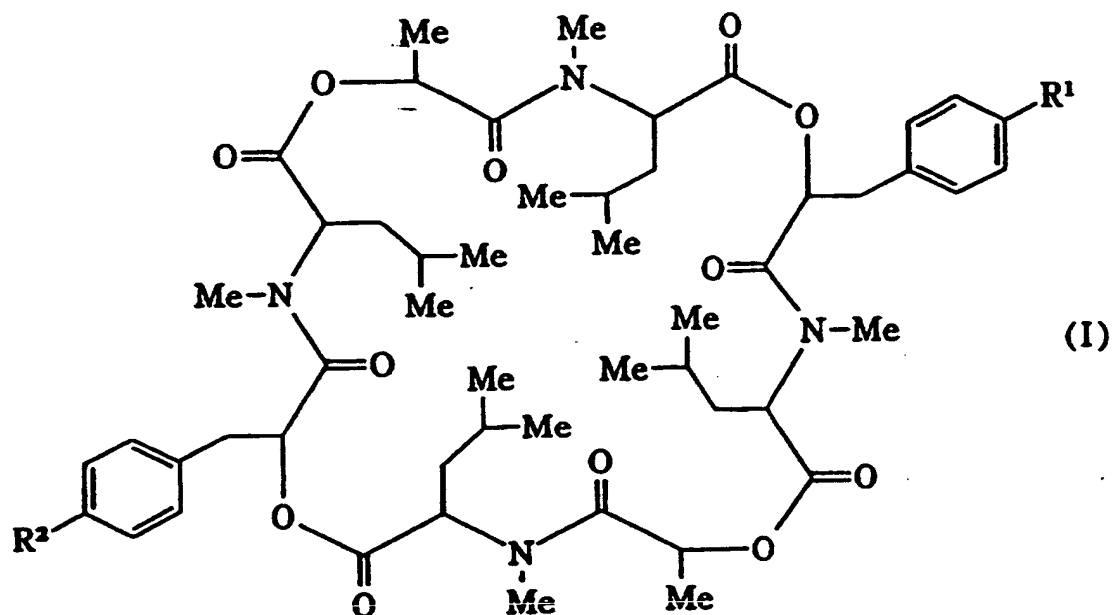
BEST AVAILABLE COPY

## (57) Abstract

Novel PF1022 derivatives which are cyclic depsipeptides represented by general formula (I) or their salts are useful as a vermicide in the prevention or treatment of vermination.

## (57) 要約

下記的一般式 (I) で表される環状デブシペプチドである新規な P F 1 0 2 2 物質誘導体またはその塩は、寄生虫感染症の予防または治療に駆虫剤として有用なものである。



## 情報としての用途のみ

P C Tに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁に P C T加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	RD	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア共和国
BB	バルバドス	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BE	ベルギー	GH	ガーナ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	TD	チャド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KR	韓国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	US	米国
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル	VN	ベトナム
		LK	スリランカ	RO	ルーマニア	YU	ユーゴスラビア

## 明 細 書

## 新規環状デブシペプチド P F 1 0 2 2 誘導体

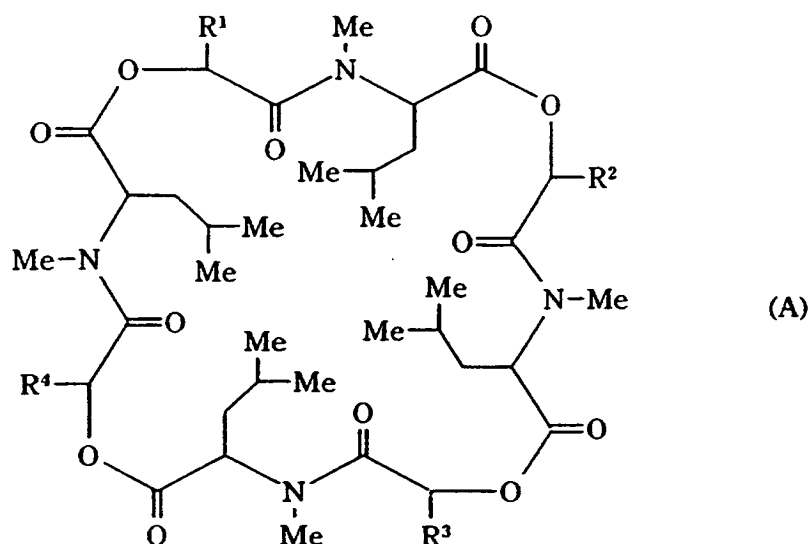
## 技術分野

本発明は駆虫活性を有する微生物発酵生産物質である  
5 既知の環状デブシペプチド、P F 1 0 2 2 物質と同じ環  
状デブシペプチド基本構造を持つがより優れた駆虫活性  
を有する新規な P F 1 0 2 2 誘導体に関し、またそれを  
含有する駆虫剤に関する。本発明による新規な P F 1 0  
2 2 誘導体は、動物に寄生する各種の寄生虫を駆除でき  
10 る優れた駆虫活性を示し、駆虫剤として非常に有用であ  
る。

## 背景技術

P F 1 0 2 2 物質は、鶏回虫に対する駆虫性物質の探  
索研究により発見された既知の環状デブシペプチドであ  
15 る（特開平 3-35796号および欧州特願公開第 0382173A2号  
明細書ならびに J. Antibiotics, 45, 692頁, 1992）。こ  
の P F 1 0 2 2 物質はアゴノマイセタレス  
(Agonomycetales)に属する糸状菌 P F 1 0 2 2 株（ブダ  
ペスト条約の規約下に寄託番号 FERM BP-2671として、筑  
20 波市所在の工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託）  
の培養で生産される発酵生産物である。P F 1 0 2 2 物  
質は下記の式（A）で表される一群の環状デブシペプチ  
ド化合物の一つである。

5



10 但し上記の式 (A) 中で Me はメチル基を示す。

上記の式 (A) の環状デブシペプチド群は下記の 8 種の物質を包含する。

P F 1 0 2 2 物質 :  $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,

$R^2 = R^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

15 P F 1 0 2 2 B 物質 :  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 =$

$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

P F 1 0 2 2 C 物質 :  $R^1 = \text{Me}$ ,

$R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

P F 1 0 2 2 D 物質 :  $R^1 = R^3 = R^4 = \text{Me}$ ,

20  $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

P F 1 0 2 2 E 物質 :  $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,

$R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH} - p$ ,

$R^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

P F 1 0 2 2 F 物質 :  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$

P F 1 0 2 2 G 物質 :  $R^1 = R^2 = R^3 = Me$ ,

$R^4 = CH_2C_6H_4OH - p$

P F 1 0 2 2 H 物質 :  $R^1 = R^3 = Me$ ,  $R^2 = R^4 =$

$CH_2C_6H_4OH - p$

5 この P F 1 0 2 2 物質は、L-N-メチルロイシン

(Methyllleucine)  $[(CH_3)_2CHCH_2CH(NHCH_3)COOH]$  (略号 H-

L-MeLeu-OH)、D-乳酸 (Lactic acid)  $[CH_3CH(OH)-COOH]$

(略号 H-D-Lac-OH) 及び D-フェニル乳酸 (Phenyllactic

acid)  $[C_6H_5CH_2CH(OH)COOH]$  (略号 H-D-PhLac-OH) がエ

10 ステル結合およびアミド結合を介して構成される環状デ  
ブシペプチドであり、次式 (B) でも表され得る。

式 (B) :

Cyclo (L-MeLeu-D-Lac-L-MeLeu-D-PhLac-L-MeLeu-D-

Lac-L-MeLeu-D-PhLac)

15 上記の糸状菌 P F 1 0 2 2 株を培養すると主成物であ  
る P F 1 0 2 2 物質の他に前記の式 (A) で示される構  
造式をもつ P F 1 0 2 2 B 物質、P F 1 0 2 2 C 物質、  
P F 1 0 2 2 D 物質、P F 1 0 2 2 E 物質、P F 1 0 2  
2 F 物質、P F 1 0 2 2 G 物質、及び P F 1 0 2 2 H 物  
20 質も生産される (特開平 3-35796 号、特開平 5-170749 号、  
特開平 6-184126 号、および特願平 8-208201 号 (1996 年 8  
月 7 日出願、未公開) の明細書参照)。

上記の駆虫活性を有する P F 1 0 2 2 物質及び P F 1  
0 2 2 B ~ H 物質はそれぞれ共通の環状デブシペプチド

構造を基本骨格とし、側鎖として4個のN-メチル基、  
4個のイソブチル基、0～4個のメチル基、0～4個の  
ベンジル基、0～2個のp-ヒドロキシベンジル基を有  
すること、また8個の不斉炭素を有する点に構造上の大  
5 きな特徴がある。さらに上記の式(A)の構造式のごと  
く4個のエステル結合と4個のアミド結合により形成さ  
れる24員環が上記のPF1022関連物質の生物活性  
の発現上、重要な役割を演じていると推定できる。

寄生虫病は、人間及び動物の健康ならびに農畜産業に  
10 甚大な被害を及ぼす。新規にして有用な駆虫活性物質及  
びその製造法を見出すことは常に強く求められている大  
きな課題である。

上述のごとくPF1022物質は本来、発酵生産物と  
して発見されたものではあるが、化学合成による製造法  
15 も既に報告されている(特開平5-320148号明細書および  
Biosci. Biotech. Biochem., 58, 1193頁, 1994)。

PF1022物質及びPF1022B～H物質はそれ  
ら自体非常に優れた駆虫活性を有することは既によく知  
られているが、さらに強力な駆虫活性物質を見出すべく、  
20 これらの物質を出発物質として利用して、いくつかの研  
究グループが探索研究に取り組んでいる。

本発明者らもPF1022物質発見当初より、PF1  
022物質及びPF1022B～E物質を出発物質とし  
た新規な誘導体の研究ならびに全合成の研究を行ってお

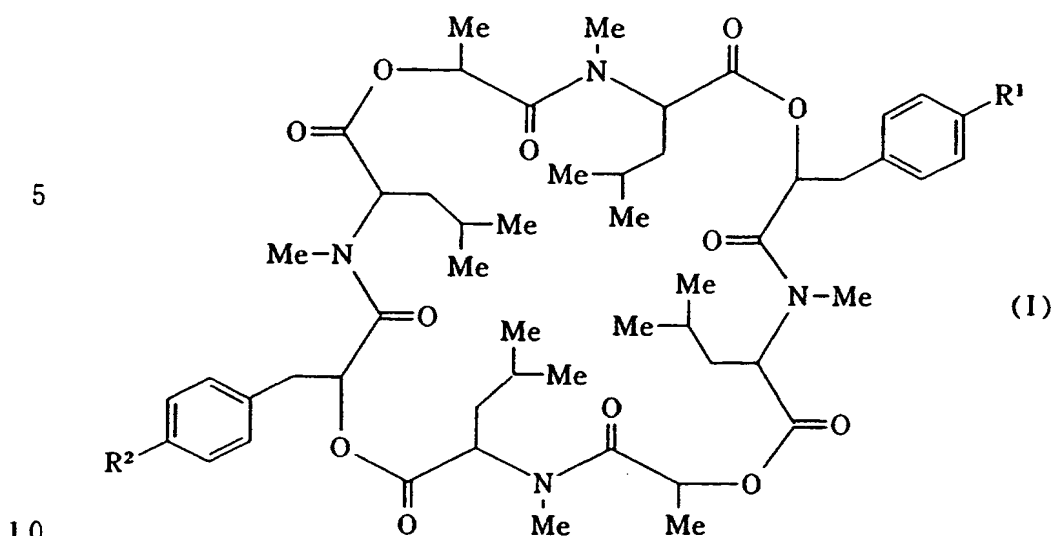
り、いくつかの有用な化合物を既に見出している（P C T 出願 PCT/JP/00252 号の国際公開 W O 94/19334 号明細書  
および欧州特願公開 0685469A1 号ならびに特願平 7-24405  
1 号明細書）。また、他の研究グループも全合成によりい  
5 くつかの誘導体を開示している（P C T 出願国際公開 W  
O 93/19033 号および W O 95/07272 号明細書、参照）。

#### 発明の開示

上述のごとく本発明者らは、P F 1 0 2 2 物質をリー  
ド化合物とし、化学合成の手法を用いて、より強力な駆  
10 虫活性を有する新規誘導体の探索研究に取り組んできた。  
その結果、上記の諸文献および明細書に示された既知物  
質と比較して同等以上の駆虫活性を有するいくつかの新  
規 P F 1 0 2 2 誘導体を見出すことができた。

さらに今回、本発明者らは P F 1 0 2 2 物質を構成す  
15 る成分の 1 つである D-フェニル乳酸部分に着目し、全  
合成法によって、ならびに P F 1 0 2 2 物質、P F 1 0  
2 2 E 物質および P F 1 0 2 2 H 物質を出発原料とする  
化学合成によって得られた新規誘導体として、後記の一  
般式 (I) ~ 一般式 (III) で総括的に表される新しい環状  
20 デプシペプチドを合成することに成功し、しかもそれら  
は強い駆虫活性を有することが動物試験により認められ  
た。

従って、第1の本発明によると、次の一般式(I)



〔式中、(i)  $R_1$ は水素原子を示し且つ $R_2$ は、シアノ  
( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、チオカルバモイル( $C_1 \sim C_6$ )  
アルコキシ基、アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、保護基  
を有するアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、N-モノ( $C_1$   
15  $\sim C_6$ )アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、N,  
N-ジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、  
N,  
N-ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)  
アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、(環構成原子として窒  
素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子また  
20 は硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミ  
ノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、環構成原子として3個以下  
のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、または硫黄原子)を  
含有し且つ置換基( $C_1 \sim C_6$ -アルキル基または $C_3 \sim$   
 $C_6$ -シクロアルキル基またはハロゲン(塩素、臭素、ふ



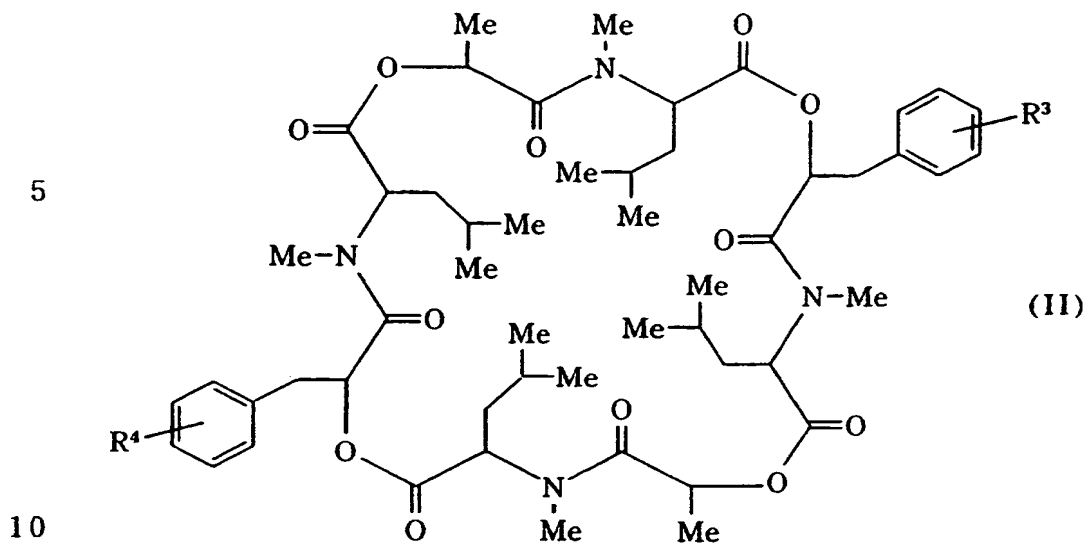
- つ素)で置換されてもよいフェニル基)を有してもよい  
5 員ないし6員の飽和または不飽和の複素環を置換基と  
して有する( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、置換基(ハロゲン  
または水酸基)を有してもよい( $C_2 \sim C_6$ )アルカノイル  
5 基、N-モノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルカルバモイル基、N,  
N-ジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルカルバモイル基、(環構成原  
子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸  
素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員  
の)環状アミノカルボニル基、N-モノ( $C_1 \sim C_6$ )アル  
10 キルアミノアルコキシカルボニル基、N, N-ジ( $C_1 \sim$   
 $C_6$ )アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシカルボニル基、  
(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、  
さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員ま  
たは6員の)環状アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシカルボニ  
15 ル基、ホルミルオキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルカルボニル基、  
カルボキシ基、t-ブチル基、2-アミノチアゾリル  
基またはt-ブトキシ基を示すか、あるいは(ii)  $R^1$   
と  $R^2$ は相互に同じであり且つ各々はシアノ( $C_1 \sim C_6$ )  
アルコキシ基、チオカルバモイル( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ  
20 基、アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、保護基を有するア  
ミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、N-モノ( $C_1 \sim C_6$ )アル  
キルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、N, N-ジ( $C_1 \sim$   
 $C_6$ )アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基、N, N-  
ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ

(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、環構成原子として3個以下のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、または硫黄原子)を含有し且つ置換基(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル基またはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>-シクロアルキル基またはハロゲン(塩素、臭素、ふっ素)で置換されてもよいフェニル基)を有してもよい5員ないし、6員の飽和または不飽和の複素環を置換基として有する(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、置換基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよい(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル基、N,N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノカルボニル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、N,N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、ホルミルオキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル基、カルボキシル基、t-ブチル基、2-アミノチアゾリル基またはt-ブトキシ基を示し、またMeは

メチル基を示す]で示される環状デプシペプチド、P F  
1 0 2 2 物質誘導体が提供される。

なお、上記の一般式 (I) で  $R^1$  または  $R^2$  で示される  
(環構成原子として窒素原子を 1 個またはそれ以上含み、  
5 さらに酸素原子または硫黄原子を含んでもよい 5 員または  
は 6 員の) 環状アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、環状ア  
ミノカルボニル基または環状アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコ  
キシカルボニル基中に含まれるその環状アミノ基の好ま  
しい例は、モルホリノ基、ピロリジノ基およびピペリジ  
10 ノ基である。また、一般式 (I) で  $R^1$  または  $R^2$  で示さ  
れる、5 員ないし 6 員の飽和または不飽和の複素環を置  
換基として有する ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基に置換基とし  
て存在する前記の複素環の好ましい例は、ピロリジン、  
イミダゾール、チアゾール、フラン、テトラヒドロラフ  
15 ン、5 - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル - 1, 2, 4 - オキサジ  
アゾール、5 - (ハロ置換または非置換) フェニル - 1,  
2, 4 - オキサジアゾール、5 - ( $C_1 \sim C_3$ ) シクロア  
ルキル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、ハロ置換また  
は非置換ピリジン、および N - アルキル置換または非置  
20 換テトラヒドロピリミジンである。

また、第 2 の本発明によると、次の一般式 (II)

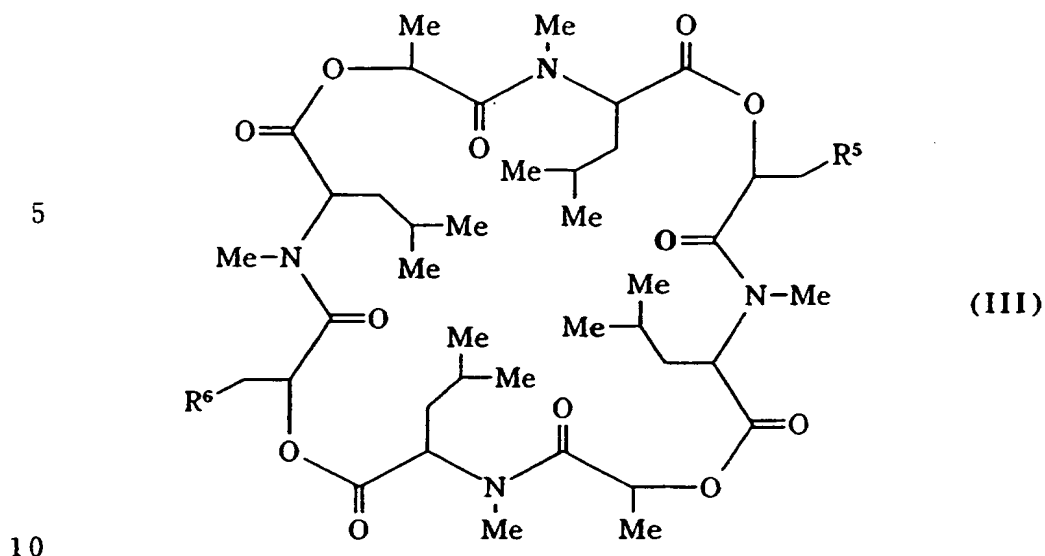


〔式中、(i)  $R^3$  は水素原子を示し且つ  $R^4$  はフェニル基のオルト、メタまたはパラ位の任意の位置に結合したモルホリノ基であるか、あるいは  $R^3$  はフェニル基のオルト、メタまたはパラ位の任意の位置に結合したモルホリノ基であり且つ  $R^4$  はフェニル基のオルト位またはメタ位に結合したモルホリノ基を示し、また Me はメチル基を示す〕で示される環状デプシペプチド、PF1022 物質誘導体が提供される。

15

20

さらに、第 3 の本発明によると、次の一般式 (III)



〔式中、(i)  $R^5$  は、フェニル基であり且つ  $R^6$  はカルボキシル基、保護されているカルボキシル基、または (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル基、あるいは窒素原子、酸素原子または硫黄原子を 1 以上含む 5 員または 6 員の

15 不飽和複素環、あるいはこれら複素環とベンゼン環とが縮合した 2 環の縮合複素環を示すか、あるいは(ii)  $R^5$  と  $R^6$  とは相互に同じであり、且つ各々はカルボキシル基、保護されているカルボキシル基、または (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル基を示すか、あるいは窒素原子、

20 酸素原子、または硫黄原子を 1 以上含む 5 員または 6 員の不飽和複素環、あるいはこれら複素環とベンゼン環とが縮合した 2 環の縮合複素環を示し、また Me はメチル基を示す〕で示される環状デプシペプチド、PF102 物質誘導体が提供される。

なお、上記の一般式(III)で $R^5$ または $R^6$ で示される5員または6員の不飽和複素環、あるいはこれら複素環とベンゼン環とが縮合した2環の縮合複素環の好ましい例は、ベンズチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基および2-アミノチアゾリル基である。

#### 発明を実施するための最良の形態

第1の本発明による上記の一般式(I)の新規なP F 1 0 2 2物質誘導体の好ましい実施態様例は、一般式(I)で(i)  $R^1$ が水素原子で且つ $R^2$ が、シアノメトキシ基、チオカルバモイルメトキシ基、2-アミノエトキシ基、2-(N- $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルアミノ)エトキシ基、2-(N-モノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ)エトキシまたは3-(N-モノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ)プロポキシ基、2-(N, N-ジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ)エトキシまたは3-(N, N-ジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ)プロポキシ基、2-(N, N-ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ)エトキシ基、2-モルホリノエトキシ基、2-ピロリジノエトキシ基、2-ピペリジノエトキシ基、複素環〔ピロリジン、イミダゾール、チアゾール、フラン、テトラヒドロフラン、5-( $C_1 \sim C_6$ の分岐してもよい)アルキル-1, 2, 4-オキサジアゾール、5-(ハロゲンで置換されてもよい)フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール、5-( $C_3 \sim C_6$ )シクロアルキル-1, 2, 4-オキサジアゾール、ハロ

- ゲンで置換されてもよいピリジン、またはN-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルテトラヒドロピリミジン]で置換されたメトキシ基、置換基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよいアセチル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、
- 5 N, N-ジメチルカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノエトキシカルボニル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノエトキシカルボニル基、モルホリノエトキシカルボニル基、ホルミルオキシメチルカルボニル基、カルボキシル基、t
- 10 -ブチル基、2-アミノチアゾリル基またはt-ブトキシ基であるか、あるいは、(ii) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とは相互に同じであり且つ各々はシアノメトキシ基、チオカルバモイルメトキシ基、2-アミノエトキシ基、2-(N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ)エトキシ基、2-(N-
- 15 モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)エトキシまたは3-(N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)プロポキシ基、2-(N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)エトキシまたは3-(N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)プロポキシ基、2-(N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)
- 20 アルキル)アミノ)エトキシ基、2-モルホリノエトキシ基、2-ピロリジノエトキシ基、2-ピペリジノエトキシ基、複素環〔ピロリジン、イミダゾール、チアゾール、フラン、テトラヒドロフラン、5-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の分岐してもよい)アルキル-1, 2, 4-オキサジアゾール、

5 - (ハロゲンで置換されてもよい)フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、5 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルキル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、ハロゲンで置換されてもよいピリジン、または N - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルテトラヒドロピリミジン} で置換されたメトキシ基、置換基 (ハロゲンまたは水酸基) を有してもよいアセチル基、カルバモイル基、N - メチルカルバモイル基、N, N - ジメチルカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、N - モノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルアミノエトキシカルボニル基、  
 10 N, N - ジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルアミノエトキシカルボニル基、モルホリノエトキシカルボニル基、ホルミルオキシメチルカルボニル基、カルボキシ基、t - ブチル基、2 - アミノチアゾリル基または t - ブトキシ基である環状デプシペプチドであることができる。

15 また、第 1 の本発明による一般式 (I) の環状デプシペプチドは、その好ましい実施態様例として下記の (a) ~ (c) 群の化合物を包含する。

(a) 一般式 (I) で (i) R<sup>1</sup> は水素原子であり且つ R<sup>2</sup> は、シアノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、チオカルバ  
 20 モイル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、保護基を有するアミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N - モノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルアミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N, N - ジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルアミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N, N - ジ ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ



(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、  
または(環構成原子として窒素原子を1個又はそれ以上  
含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい  
5 5員または6員の)環状アミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基  
あるいはt-ブトキシ基であるか、あるいは(ii) R<sup>1</sup>  
とR<sup>2</sup>とは相互に同じであって各々はシアノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
アルコキシ基、チオカルバモイル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ  
基、アミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、保護基を有するア  
ミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N-モノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アル  
10 キルアミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N, N-ジ(C<sub>1</sub> ~  
C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N, N-ジ  
ジ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ  
(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基、または(環構成原子として窒  
素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、ま  
15 たは硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状ア  
ミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ基あるいはt-ブトキシ基で  
ある場合の環状デプシペプチド。

上記の場合の環状デプシペプチドにおいては、好まし  
くはR<sup>1</sup>は水素原子であり且つR<sup>2</sup>はシアノメトキシ基、  
20 チオカルバモイルメトキシ基、2-アミノエトキシ基、  
2-(N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ)エトキシ  
基、2-(N-モノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)エトキシ  
または3-(N-モノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)プロポ  
キシ基、2-(N, N-ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)エ

トキシまたは 3-(N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)プロポキシ基、 2-(N, N-ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ)エトキシ基、 2-モルホリノエトキシ基、 2-ピロリジノエトキシ基、 または

5 2-ピペリジノエトキシ基あるいは t-ブトキシ基であるか、あるいは (ii) R<sup>1</sup>と R<sup>2</sup>は相互に同じであり且つ各々はシアノメトキシ基、 2-アミノエトキシ基、 2-(N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ)エトキシ基、 2-(N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)エトキシまたは

10 は 3-(N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)プロポキシ基、 2-(N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)エトキシまたは 3-(N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)プロポキシ基、 2-(N, N-ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ)エトキシ基、 2-モルホ

15 リノエトキシ基、 2-ピロリジノエトキシ基または 2-ピペリジノエトキシ基あるいは t-ブトキシ基であることができる。

(b) 一般式 (I) で (i) R<sup>1</sup>は水素原子であり且つ R<sup>2</sup>は環構成原子として 3 個以下のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、または硫黄原子)を含有し、置換基 (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル基または C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>-シクロアルキル基またはハロゲンで置換されてもよいフェニル基)を有してもよい 5 員ないし 6 員の飽和または不飽和の複素環を置換基として有する (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基であるか、

20

あるいは (ii)  $R^1$  と  $R^2$  は各々独立して環構成原子として 3 個以下のヘテロ原子 (窒素原子、酸素原子、または硫黄原子) を含有し、置換基 ( $C_1 \sim C_6$ -アルキル基または  $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基またはハロゲンで置換されてもよいフェニル基) を有してもよい 5 員ないし 6 員の飽和または不飽和の複素環を置換基として有する ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基である場合の環状デプシペプチド。

なお、この場合の環状デプシペプチドでは  $R^1$  および / または  $R^2$  で示される複素環を置換された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基における複素環はピロリジン、イミダゾール、チアゾール、フラン、テトラヒドロフラン、5-( $C_1 \sim C_6$  の分岐してもよい) アルキル-1, 2, 4-オキサジアゾール、5-(ハロゲンで置換されてもよい) フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール、5-( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル-1, 2, 4-オキサジアゾール、またはハロゲンで置換されてもよいピリジン、N-( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルテトラヒドロピリミジンであることができ、また  $R^2$  があるいは  $R^1$  と  $R^2$  との両者が前記の特定の複素環で置換されたメトキシ基であることもできる。

(c) 一般式 (I) で (i)  $R^1$  は水素原子であり且つ  $R^2$  は置換基 (ハロゲンまたは水酸基) を有してもよい ( $C_2 \sim C_6$ ) アルカノイル基、N-モノ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルカルバモイル基、N, N-ジ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルカル

バモイル基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノカルボニル基、  
N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノアルコキシカルボニル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノアルコキシカルボニル基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、ホルミルオキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル基、カルボキシル基、t-ブチル基、2-アミノチアゾリル基を示すか、あるいは(ii) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は相互に同じであり且つ各々は置換基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよい(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノカルボニル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、ホルミルオキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル基、カルボキシル基、t

ーブチル基または2-アミノチアゾリル基である場合の環状デプシペプチド。

またこの場合の環状デプシペプチドでは、好ましくは

(i)  $R^1$ が水素原子で且つ $R^2$ がカルボキシル基、置換

5 基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよいアセチル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、N-モノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノエトキシカルボニル基、N, N-ジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノエトキシカルボニ

10 ル基、モルホリノエトキシカルボニル基、ホルミルオキシメトキシカルボニル基であり、あるいは(ii)  $R^1$ と $R^2$ が互いに同じで各々はカルボキシル基、置換基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよいアセチル基、カルバ

モイル基、N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチ

15 ルカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、N-モノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノエトキシカルボニル基、N, N-ジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノエトキシカルボニル基、モルホリノエトキシカルボニル基、またはホルミルオキシメチルカルボニル基であることもできる。

20 さらに第2の本発明による一般式(II)の環状デプシペプチドの好ましい実施態様例には、一般式(II)で

(i)  $R^3$ が水素原子であり且つ $R^4$ がフェニル基上のパラ位に結合したモルホリノ基であるか、あるいは(ii)  $R^3$ がフェニル基上のオルト位またはパラ位に結合した

モルホリノ基であり  $R^4$  はオルト位に結合したモルホリノ基である環状デプシペプチドがある。

さらにまた、第3の本発明による一般式(III)の環状デプシペプチドの好ましい実施態様例には、一般式  
5 (III) で (i)  $R^6$  がフェニル基であり且つ  $R^5$  がカルボキシル基、メトキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、ベンズチアゾリル基またはベンズイミダゾリル基であるか、あるいは (ii)  $R^5$  と  $R^6$  とが相互に同じであり各々がカルボキシル基、メトキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、ベンズチアゾ  
10 リル基またはベンズイミダゾリル基である環状デプシペプチドがある。

第1の本発明による一般式(I)の環状デプシペプチドの具体例には、後記の実施例4～46, 49～64, 67～68  
15 および72で製造された化合物がある。また、第2の本発明による一般式(II)の環状デプシペプチドの具体例には、後記の実施例65～66で製造された化合物がある。さらに第3の本発明による一般式(III)の環状デプシペプチドの具体例には、後記の実施例47～48, 69, 70およ  
20 び71で製造された化合物がある。

本発明による一般式(I)、一般式(II)および一般式(III)の環状デプシペプチドのうち、下記に列記した実施例の化合物は、本発明で特に好適な例の化合物である。

実施例 4. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(NCCH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

実施例 5. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BocNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

5 実施例 6. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: P F 1 0 2 2 - 2 7 8)

実施例 7. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: 10 P F 1 0 2 2 - 2 3 5)

実施例 8. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: P F 1 0 2 2 - 2 3 6)

---

実施例 9. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(Pr<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: 15 P F 1 0 2 2 - 2 7 0)

実施例 10. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(Bu<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: P F 1 0 2 2 - 2 7 1)

20 実施例 11. Cyclo[MeLeu-((CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac] (化合物コード番号: P F 1 0 2 2 - 2 3 8)

実施例 12. Cyclo[MeLeu-(MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac] (P F 1 0 2 2 - 2 3 9)

実施例 13. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac  
-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 :  
P F 1 0 2 2 - 2 8 4 )

実施例 14. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(pipCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac  
5 -MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 :  
P F 1 0 2 2 - 2 8 5 )

実施例 15. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番  
号 : P F 1 0 2 2 - 2 7 4 )

10 実施例 16. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((S)-pyrrolidinyl  
-2-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コ  
ード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 0 2 )

実施例 17. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(4-imidazolyl-4-  
-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (P F 1 0 2 2  
15 - 3 0 4 )

実施例 18. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>NCSCH<sub>2</sub>O)PhLac-  
MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

実施例 19. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(2-imidazolylmetho  
xy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (P F 1 0 2 2 - 3  
20 0 5 )

実施例 20. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(2-thiazolylmethox  
y)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 :  
P F 1 0 2 2 - 3 0 6 )

実施例 21. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-methyl-1,2,



4-oxadiazolyl)-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

(化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 0 9 )

実施例 22. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-isobutyl-1, 2, 4-oxadiazolyl)methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLa

5 c] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 1 0 )

実施例 23. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-(2, 6-difluorophenyl)-1, 2, 4-oxadiazolyl)methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 1 1 )

10 実施例 24. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(furfuryloxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 1 2 )

実施例 25. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(tetrahydrofurfuryloxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 1 3 )

実施例 26. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(2-picolyl)oxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 1 4 )

20 実施例 27. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-picolyl)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 1 5 )

実施例 28. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(4-picolyl)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 1 6 )

実施例 29. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(6-chloro-3-picolyl-oxo)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 1 7 )

5 実施例 30. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(2-(1N-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 1 8 )

10 実施例 31. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-isopropyl-1,2,4-oxadiazolyl)-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 4 1 )

実施例 32. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazolyl)-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 4 3 )

実施例 33. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(NCCH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub>

15 実施例 34. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(BocNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub>

実施例 36. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 6 2 )

20 実施例 37. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 6 3 )

実施例 38. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 6 6 )

実施例 39. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-isobutyl-1,2,4-oxadiazolyl)methoxy)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 :

P F 1 0 2 2 - 3 3 0 )

実施例40. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-(2,6-difluorophenyl)-1,2,4-oxadiazolyl)methoxy)PhLac]<sub>2</sub>  
(化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 3 1 )

5 実施例41. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(tetrahydrofurfuryloxy)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 3 3 )

実施例42. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(2-picolyl)oxy)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 3 4 )

10 実施例43. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-isopropyl-1,2,4-oxadiazolyl)-methoxy)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 4 5 )

実施例44. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazolyl)-methoxy)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 4 7 )

実施例45. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 4 2 )

20 実施例46. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 4 7 )

実施例47. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : PF1022-030)およびCyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : PF1022-031)

- 実施例 48. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CHOCO)  
Lac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : PF1022-045) および Cyclo  
[MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CHOCO)Lac-MeLeu-Lac-  
MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : PF1022-046)
- 5 実施例 49. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(CH<sub>3</sub>CO)PhLac-MeLeu  
-Lac-MeLeu-PhLac] および Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-  
(CH<sub>3</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(CH<sub>3</sub>CO)PhLac] (化合物  
コード番号 : PF1022-049 および PF1022-048)
- 10 実施例 50. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BrCH<sub>2</sub>CO)PhLac-  
MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]
- 実施例 51. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HCOOCH<sub>2</sub>CO)PhLac-  
MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]
- 実施例 52. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCH<sub>2</sub>CO)PhLac-  
MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]
- 15 実施例 53. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)PhLac-MeLeu-  
Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 -  
2 4 1 )
- 実施例 54. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(MorCO)PhLac-MeLeu  
-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2  
20 - 2 4 4 )
- 実施例 55. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO)PhLac-  
MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0  
2 2 - 2 4 3 )
- 実施例 56. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)

PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 :  
P F 1 0 2 2 - 2 4 5 )

実施例 57. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)

PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 :

5 P F 1 0 2 2 - 2 4 6 )

実施例 58. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(BrCH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub>

実施例 59. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(HCOOCH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub>

実施例 60. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub>

実施例 61. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)PhLac]<sub>2</sub>

10 実施例 62. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO)PhLac]<sub>2</sub>

(化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 4 8 )

実施例 63. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(MorCO)PhLac]<sub>2</sub> (化

合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 4 9 )

---

実施例 64. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)

15 PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 5 1 )

実施例 65. Cyclo [MeLeu-(Mor)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-

PhLac-MeLeu-Lac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 -

2 3 3 )

実施例 66. Cyclo [MeLeu-(o-Mor)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu

20 -(p-Mor)PhLac-MeLeu-Lac] (化合物コード番号 : P F 1

0 2 2 - 2 8 0 ) および Cyclo [MeLeu-(o-Mor)PhLac-

MeLeu-Lac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 8

1 )

実施例 67. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(t-Bu)PhLac-MeLeu-

Lac-MeLeu-PhLac]およびCyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(t-Bu)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: PF 1 0 2 2 - 0 5 1 および PF 1 0 2 2 - 0 5 0)

5 実施例68. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(t-BuO)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: PF 1 0 2 2 - 2 2 2)

実施例69. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BTH)Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: PF 1 0 2 2 - 0 3 8)

10 実施例70. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BTH)Lac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: PF 1 0 2 2 - 0 3 7)

実施例71. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BIM)Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: PF 1 0 2 2 - 0 4 0)

15 実施例72. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(ATH)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: PF 1 0 2 2 - 0 5 6)。

なお、上記において、実施例4-46および49-64, 67, 68, 72の物質は、一般式(I)の化合物の例であり、実施例65, 66の物質は、一般式(II)の化合物の例であり、実施例47, 48および69-71の物質は、一般式(III)の化合物の例である。

次に本発明による一般式(I)のPF 1 0 2 2物質誘導体の製造方法を説明する。

#### 1. PF 1 0 2 2 E物質の化学変換による方法

一般式(I)で表される化合物のうちR<sup>1</sup>が水素原子、

R<sup>2</sup>がシアノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、チオカルバモイル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、保護基を有するアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N, N-ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、環構成原子として3個以下のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、または硫黄原子)を含有し、置換基((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル基、またはハロゲンで置換されてもよいフェニル基)を有してもよい5員ないし、6員の飽和または不飽和の複素環で置換された(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基またはt-ブトキシ基である化合物は、一般式(I)で表される化合物のうちR<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>が水酸基である化合物すなわち既知のPF1022E物質を出発原料として下記の方法により合成することができる。

そのPF1022E物質は醗酵法により、PF1022物質生産菌の培養液から採取できる。それ自体が動物の寄生虫に対して駆虫活性を有している。分子中に2個あるベンゼン環の一方のパラ位にフェノール性水酸基を

有していることから、化学修飾の可能性を拡げるものであることに本発明者らは注目し、これに各種化学変換を施すことにより本発明の新規誘導体が合成できた。また、  
P F 1 0 2 2 E 物質は P F 1 0 2 2 物質から下記のとおり  
5 合成できる。

1 - 1. P F 1 0 2 2 物質から P F 1 0 2 2 E 物質の合成

上記の通り、P F 1 0 2 2 E 物質は発酵法（特開平6-184126号）あるいは、合成法（P C T 国際公開 W094/1933  
10 4号）によって製造することができるが、P F 1 0 2 2 物質から4工程の化学反応を経て合成する方法がある。この合成法の場合は、[第1工程] P F 1 0 2 2 物質のベンゼン環パラ位水酸基のニトロ化、[第2工程] ニトロ基のアミノ基への還元、[第3工程] アミノ基のジアゾ  
15 ニウム塩化、[第4工程] ジアゾニウム塩の加水分解よりなる方法で P F 1 0 2 2 E 物質を調製することが出来る。次に、さらに具体的にその合成方法の第1～第4工程を説明する。

[第1工程]

20 一般には、ベンゼン環水素の求電子置換によるニトロ化の有用な反応剤としては、濃硫酸（または三酸化硫黄）と濃硝酸の混合物、発煙硝酸単独などがよく知られている。しかし、P F 1 0 2 2 物質は化学的に全く等価のベンゼン環2つを持っていることから、そのうちの一方に



のみ、しかもパラ位に高選択的にニトロ基を導入することは困難であることが本発明者によって知見されていた。

本発明者らは種々反応試薬および反応条件の検討を行ない、その結果、PF1022物質を無水酢酸に溶解し、  
5 -30℃～-10℃の低温において発煙硝酸の化学量論的限定量でPF1022物質を処理する反応によってPF1022物質のフェニル基のパラ位のフェノール性水酸基をニトロ化することに成功した。

〔第2工程〕

10 芳香族ニトロ基の還元方法には、パラジウム、白金、ラネーニッケルなどの触媒存在下水素ガスや水素化ホウ素ナトリウムなどを用いる接触還元と鉄、錫、亜鉛などの金属を酸と共に用いる化学還元の手法が一般的である。

第1工程で得られたニトロ化されたPF1022物質  
15 誘導体の場合、アルコール系溶媒中、5～10%パラジウム／炭素存在下常圧の水素ガスによる、またはジオキサンなどの不活性溶媒中、錫－濃塩酸による方法がニトロ化PF1022誘導体から高収率で目的のアミノ化合物を与えることが認められた。

20 〔第3、4工程〕

第2工程で得られたアミノ化合物は通常の芳香族アミン類と同様、亜硝酸と反応する方法によって、比較的安定な対応するジアゾニウム塩が得られる。実際には、亜硝酸ナトリウムや亜硝酸低級アルキルエステル、例えば

亜硝酸アミルなどを反応系内で適当な酸、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸などで該アミノ化合物を処理すると、発生する亜硝酸と容易に反応してジアゾニウム塩が生成する。

- 5      次いで第4工程では、そのジアゾニウム塩化合物を加水分解処理して、PF1022E物質を得ることができる。

1-2. PF1022E物質からの各種誘導体の合成

- (A) このPF1022E物質を出発物質として用いる場合に、一般式(I)で表される化合物のうち、例えば、R<sup>1</sup>がH、R<sup>2</sup>が2-アミノエトキシである化合物、あるいはこのアミノ基の水素原子がさらにアルキルで置換された化合物は、3工程の化学変換よりなる方法、すなわち[第1工程]PF1022E物質のフェノール性水酸基のシアノメチルエーテル化、[第2工程]シアノメチル基の2-アミノエチル基への還元、[第3工程]2-アミノ基のN,N-ジアルキル化よりなる方法によって容易に調製することが出来る。次にさらに具体的にその方法を述べる。

20      [第1工程]

PF1022E物質のフェノール性水酸基のシアノメチルエーテル化反応はエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなど

- のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素溶媒などの他、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)などの不活性有機溶媒中、ハロゲン化水素捕捉剤としての
- 5 t-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの他、トリエチルアミンや1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセンなどのアミン類の塩基存在下、塩化アセトニトリル、臭化アセトニトリル、ヨウ化アセトニトリルなどのハロゲン
- 10 化アセトニトリルと反応させて行うことが出来る。好ましくは、テトラヒドロフラン中、水素化ナトリウム存在下、またアセトン中、炭酸カリウム存在下臭化アセトニトリルで処理するのがよく、この場合、室温で十分反応
- 15 1-テル体を与える。

#### [第2工程]

- 第1工程で得たシアノメチルエーテル体はパラジウムや酸化白金などを触媒とする接触還元反応により容易に2-アミノエチルエーテル体へと変換することが出来る。
- 20 反応溶媒としては、メタノールやエタノールなどの低級アルコールが比較的適しており、反応は中圧水素下、室温で円滑に進行し、目的の2-アミノエチルエーテル体を高収率で与える。

#### [第3工程]

さらに第2工程で得た2-アミノエチルエーテル体は不活性有機溶媒中、(1)ハロゲン化水素捕捉剤としての塩基存在下ハロゲン化アルキルと処理する方法と(2)パラジウムや酸化白金などを触媒とする中圧接触還元反応条件下または水素化ホウ素ナトリウムやシアノホウ素ナトリウムを用いる化学還元反応条件下で低級アルカナルと反応させる方法によりN, N-ジアルキル化し、これにより最終目的化合物へ容易に変換可能である。

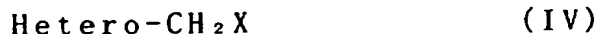
(1)の場合、溶媒としてはDMFやDMSOが、また塩基としては炭酸カリウムが比較的適しており、ハロゲン化アルキルとしては塩化物より臭化物、ヨウ化物の方が高収率を与える。(2)の場合、反応溶媒としてはメタノールやエタノールなどの低級アルコールが比較的適しているが、これに塩酸や酢酸などの酸を少量加えると上記のアミノエチルエーテル体のアミノ基の反応がより促進される場合もある。

PF1022E物質のフェノール性水酸基の代りに導入できる置換基の種類としては、通常直鎖または分岐したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基の他、各種置換基を有するアルキル基、アルケニル基、アルキニル基も含まれる。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、i s o-ブチル基、s e c-ブチル基、アミル基、ヘキシル基、アリル(2-プロペニル)基、2-ヒドロキシエチル基、

2-メトキシエチル基、ベンジル基などが代表的な例として挙げることが出来る。また、このアミノ基の窒素原子を環構成員とするモルホリノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基などの環状アミノ基の導入もジアルキル基の導入と同様に行いうる。

(B) また、例えば一般式 (I) で表される化合物のうち、 $R^1$  が H、 $R^2$  が 3-アミノプロポキシ基である化合物を合成するには、アミノ基に保護基を有する 1-ハロ-3-アミノプロパンと P F 1 0 2 2 E 物質とをエーテル結合により縮合させ、さらに脱保護した後、3-アミノプロピルエーテル誘導体とすることも可能であり、N-置換基としては上記 2-アミノエチルエーテル体と同様の置換基を挙げることが出来る。

(C) また、一般式 (I) で表される化合物のうち、 $R^1$  が H、 $R^2$  がヘテロ環置換メトキシ基である化合物を合成するには、P F 1 0 2 2 E 物質と下記の一般式 (IV) で表される適宜なヘテロ環ハロゲン化物誘導体とを上記と同様にエーテル結合により縮合させることにより、相当するヘテロ環を有する P F 1 0 2 2 誘導体を合成することができる。



但し、Hetero: 複素環を表し、 $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OH}$  である。

上記のヘテロ環の種類により X として何が好ましいか

が分かれる。X = ハロゲンの場合、通常 P F 1 0 2 2 E 物質と不活性溶媒中、ハロゲン化水素捕捉剤としての塩基存在下反応させる。X = Cl、Br の場合はさらに反応混合物に金属ヨウ化物などを加えることにより、より反応  
5 が円滑に進む場合が多い。溶媒としては、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F)、1, 4 - ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、2 - ブタノンなどのケトン類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化溶媒などの他、N, N - ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルスルホキシド (D M S O) などが挙げられる。塩基としては、t - ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどの他、トリエチルアミンや  
10 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセンなどの有機塩基も使用可能である。適した反応温度は用いるヘテロ環誘導体や溶媒、塩基により異なるが、概ね室温 ~ 9 0 °C で良好な結果を得ることができる。

一般式 (IV) で X = OH の場合は、P F 1 0 2 2 E 物質とのいわゆる光延反応により容易に目的物を得ることができる。具体的には、不活性溶媒中、アゾジカルボン酸エ  
20 チルエステルやアゾジカルボニルジピペリジンなどのジアゾジカルボン酸誘導体とトリフェニルホスフィンやトリブチルホスフィンなどの3価リン化合物とを縮合試薬として反応する。溶媒としては、T H F などが挙げられ

る。

なお、一般式 (IV) で表されるハライド化合物のヘテロ環部分に上記エーテル化反応を阻害する活性水素が存在する場合には、そこに脱離容易な保護基を前もって導入しておく必要がある。

また、一般式 (IV) のハライドでヘテロ環が、2-イミダゾリル、2-チアゾリルの場合は、別法として前記シアノメチルエーテル体を例えば水-クロロホルム-トルエン等の含水混液中、ジチオリン酸O, O'-ジエチルと加熱還流条件で反応させることにより、チオカルバモイルメチルエーテル体を得た後、このチオカルバモイルメチルエーテル体と例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類の溶媒中、濃硫酸等を酸触媒として用いてブromoアセトアルデヒドジエチルアセタールと70℃～100℃で反応させることにより、2-チアゾリル体を得られる。同様にして、前記チオカルバモイルメチルエーテル体を例えばアセトン中、ヨウ化メチルと反応させて得られた化合物を例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類の溶媒中、塩酸存在下、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタールと70℃～100℃で反応させることにより、2-イミダゾリル体を得られる。

(D) また、一般式 (I) で表される化合物のうちR<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>がt-ブトキシ基である化合物は、P

F 1 0 2 2 E 物質を酸触媒下、イソブテンと反応させることにより水酸基を *O*-*t*-ブチル化し、*t*-ブチルエーテル誘導体とすることが出来る。

## 2. P F 1 0 2 2 H 物質の化学変換による方法

- 5 一般式 ( I ) で表される化合物のうち  $R^1$ 、 $R^2$  がともにシアノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、チオカルバモイル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、保護基を有するアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、*N*-モノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ
- 10 基、*N*, *N*-ジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、*N*, *N*-ジ ( $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル) アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基または (環構成原子として窒素原子を 1 以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい 5 員または 6 員の)
- 15 環状アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基を表す化合物は、一般式 ( I ) で表される化合物のうち  $R^1$ 、 $R^2$  共に水酸基である化合物、すなわち ( P F 1 0 2 2 H 物質 ) を原料として製造することができる。

P F 1 0 2 2 H 物質は、従来、全合成 ( P C T 国際公

20 開 W093/19053 ) または P F 1 0 2 2 物質からの合成 ( P C T 国際公開 W093/19053, W094/19334 ) でしか得ることができなかった。しかしながら最近 P F 1 0 2 2 物質の発酵培養液中に存在していることが今回発見された ( 特願平 8 - 208201 号 )。P F 1 0 2 2 H 物質の化学構造は、



P F 1 0 2 2 物質の両方のベンゼン環のパラ位が水酸基で置換されていることに相当する。従って P F 1 0 2 2 物質の片方のベンゼン環のパラ位が水酸基で置換されている P F 1 0 2 2 E 物質に対する化学修飾の手法をその  
5 まま適用することによって、P F 1 0 2 2 H 物質から、各種の誘導体を合成できる。また、通常フェノール性水酸基に適用出来る他の化学反応も適用可能である。アシル化（カルボン酸エステル化）、エーテル化などが、その代表的な反応である。例えば、P F 1 0 2 2 H 物質  
10 を酸触媒下、イソブテンと反応させることにより2つの水酸基を *tert*-ブチル化し、アルキルエーテル誘導体とすることが出来る。

### 3. P F 1 0 2 2 物質のベンゼン環水素のカルボキシル基置換誘導体の生成による方法

15 一般式 (I) で表される化合物のうち  $R^1$ 、 $R^2$  どちらか一方が、または両方共に、置換基（ハロゲンまたは水酸基）を有してもよい ( $C_3 \sim C_6$ ) アルカノイル基、*N*-モノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルカルバモイル基、*N*、*N*-ジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルカルバモイル基、（環構成原子として窒素原子を1以上含み、さらに酸素原子、または硫黄  
20 原子を含んでもよい5員または6員の）環状アミノカルボニル基、*N*-モノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシカルボニル基、*N*、*N*-ジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノアルコキシカルボニル基、（環構成原子

として窒素原子を1以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基またはホルミルオキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル基である一般式

5 (I)の化合物、及びR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>のどちらか一方または両方がカルボキシル基、t-ブチル基または2-アミノチアゾリル基である一般式(I)の化合物は、PF1022物質からの化学変換を行う方法(1)または、全合成を行う方法(2)である以下に説明する2つの方法に

10 より製造することができる。

また、その化学変換を行う方法(1)は(a):PF1022物質のベンゼン環のアシル化、特にアセチル化、

(b):a法で得られるアシル体のうちのアセチル体からカルボキシル体への化学変換、(c):カルボキシル

15 体からのPF1022物質誘導体の合成、および(d):PF1022物質のニトロ体からのPF1022新規誘導体の合成の4つの方法(a)~(d)を包含する。

#### (1) PF1022物質の化学変換

##### a法:ベンゼン環のアシル化

20 PF1022物質の両方のベンゼン環には通常の芳香族化合物に対する、よく知られた種々の親電子置換反応が適用できる。それらを利用して、さまざまなタイプのPF1022物質誘導体が合成され得る。

これまでPF1022物質のベンゼン環には酸素、窒

素などのヘテロ原子が結合した例は多くあったが、このベンゼン環に新たな別の炭素－炭素結合を形成させて誘導体化した例は全く知られていない。このようなベンゼン環に炭素－炭素結合を形成された化合物の調製にはフリーデル－クラフツ反応が非常に有力な手段となる。そしてPF1022物質のベンゼン環のアシル化は、通常のフリーデル－クラフツ反応方法が適用できる。すなわちそのアシル化のためには、ニトロベンゼン、四塩化炭素、二硫化炭素などの不活性溶媒中、カルボン酸塩化物、カルボン酸無水物などのアシル化剤を用い、さらに必要に応じ反応を活性化するため塩化アルミニウムに代表されるルイス酸を用いて反応を行う。

例えば、アセチル基を導入しようとする場合、上記不活性溶媒を用いることもできるが、塩化アセチルを溶媒とアシル化試薬との両方として使用し、塩化アルミニウムの存在下反応させるのが良好な結果を与える。なお、本アセチル化反応においては主としてオルト置換体とパラ置換体とが生成するが、クロマトグラフにより両者を分離精製することが出来る。

なお、カルボン酸塩化物として塩化ピバロイルを用いた場合には、アシル化は起きず、PF1022物質のベンゼン環水素が $t$ -ブチル基で置換した化合物が生成する。

b 法： a 法で得られるアシル体のうちのアセチル体

からカルボキシル体への化学変換

a 法で得られたアセチル体をさらに種々の誘導体へ導くためには、下記の 4 工程を経て、相当するカルボン酸化合物を調製する。すなわち、該アセチル体を四塩化炭素、クロロホルムなどのハロゲン系不活性溶媒中、N-ブromoコハク酸イミド、過臭化臭化ピリジニウム、臭素などの臭素化剤と反応させてブromoアセチル体とする工程を行う。特に好適な例としては、クロロホルム中で触媒量の臭化水素存在下、化学量論量の臭素との反応が高収率を与える。さらに蟻酸中、蟻酸ナトリウムと処理して、ホルミルオキシアセチル体とする工程を行う。これをメタノリシスして脱ホルミル体、すなわちヒドロキシアセチル体とする工程を行い、また引き続き過ヨウ素酸ナトリウム、四酢酸鉛、過ヨウ素酸等の酸化剤、好ましくは過ヨウ素酸ナトリウムと処理して、目的とするカルボキシル体とする工程を行う。

なお、上記のブromoアセチル体を不活性溶媒中、好ましくはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒中、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下、チオ尿素と反応させる方法により、2-アミノチアゾール環を形成することができ、これにより、ベンゼン環のパラ位に2-アミノチアゾール環が結合した化合物を製造できる。

c 法：カルボキシル体からの PF1022 物質誘導体

## の合成

上記の b 法にて得られたカルボキシル体は、これを通常のカルボキシル基に適用可能な化学変換にかけて、新規誘導体を製造できる。この化学変換はエステル化、アミド化などがよく知られた手法によって実現可能である。

### d 法： P F 1 0 2 2 物質のニトロ体からの P F 1 0 2 2 物質誘導体の合成

上記フリーデルークラフツ反応以外に、P F 1 0 2 2 物質のベンゼン環にカルボキシル基を導入するための炭素-炭素形成反応として、サンドマイヤー反応を利用できる。

具体的には、P F 1 0 2 2 物質をニトロ化し、それに続くニトロ基の還元により得られるアミノ体を生成し、これを亜硝酸で処理して P F 1 0 2 2 物質の片方または両方のベンゼン環のジアゾニウム塩（P C T 公開 W093/19033）を生成し、これに対し、金属シアノ化物を反応させることにより、ベンゼン環にシアノ基が導入された化合物を合成できる。

このようにして得られた P F 1 0 2 2 物質のベンゼン環の片方または両方がシアノ化された化合物は、通常芳香族ニトリル化合物に適用可能な化学変換をほぼそのまま適用することが出来、したがって相当するカルボキシル誘導体を効率よく調製することが出来る。

この方法の利点はニトロ基の結合している位置にシア

ノ基を導入できることであり、上記のPF1022物質にフリーデルークラフツ反応を適用した場合に生成する位置異性体の混入を避けることが出来る。

## (2) 全合成を行う方法

- 5      ベンゼン環水素をカルボキシル基で置換したL-フェニル乳酸誘導体を原料とする全合成の方法によって前記の種類的一般式(I)の化合物を合成する。

- 上記の方法と同様にL-フェニル乳酸誘導体にフリーデルークラフツ反応を適用するのも一つの良い方法ではあるが、カルボキシル基へ変換可能な官能基をあらかじめ望む置換位置に持つ出発原料、例えばパラ置換体を合成する目的の場合、市販されているp-アミノ-L-フェニルアラニンやp-ニトロ-L-フェニルアラニンを利用するのが、他の位置置換体の混入がなく、したがって、その精製分離操作を行うことなくp-カルボキシル-L-フェニル乳酸誘導体を調製出来るという大きな利点がある。
- 10
- 15

- p-アミノ-L-フェニルアラニンを使用する場合、2個のうちの片方のアミノ基だけ反応させなければなら
- 20      ない必要上、先づ他方のアミノ基に選択的に保護基を導入し、後の工程でそれを除去しなければならない。一方、p-ニトロ-L-フェニルアラニンを用いる場合、 $\alpha$ -アミノ基を通常よく知られた方法によりジアソニウム塩に転化し、さらに水酸基に変換してp-ニトロ-L-フ

エニル乳酸へと導き、その後ニトロ基を還元してアミノ基とし、さらにカルボキシ基へと誘導する方法を行うことが出来る。後者の方法はアミノ保護基を用いることなく、目的とする p-カルボキシ-L-フェニル乳酸誘導体を調製出来るという点でよりすぐれているといえる。

より具体的にその方法を述べる。すなわち、上記のジアゾニウム塩の生成のためには、先づ p-ニトロ-L-フェニルアラニンを酸性水溶液中、亜硝酸金属塩または亜硝酸アルキルで処理する。酸性水溶液としては、塩酸  
10 酸性、硫酸酸性、酢酸酸性などが適しているが、酢酸酸性がより好ましい。また、亜硝酸金属塩としては、亜硝酸カリウム、亜硝酸ナトリウムなどが、亜硝酸アルキルとしては亜硝酸イソamil、亜硝酸ブチルなどが挙げられるが、亜硝酸ナトリウムがなかでも好ましい。取り扱いを容易にするため、得られた p-ニトロ-L-フェニル  
15 乳酸は塩化水素-メタノール、塩化水素-エタノール、ジフェニルジアゾメタンなどでエステル化して、p-ニトロ-L-フェニル乳酸エステルとする。p-ニトロ基を上記サンドマイヤーの方法と同様にジアゾニウム塩化し、これを金属シアン化物で処理して、p-シアノ-L-フェニル乳酸エステルを作る。金属シアン化物としてはシアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅などが挙げられるが、シアン化銅がより高収率で目的物を与える。さらにこのシアノ基は通常芳香族性シア

ノ基に対して適用可能な手法を用いることにより、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、カルボン酸アミド基などに変換できる。

このようにして得られた L-フェニル乳酸誘導体を  
5 出発原料の一つとして、全合成により本発明の新規誘導体を造出することが出来る。

(II) 次に本発明による一般式 (III) の P F 1 0 2 2 物質誘導体の製造法を説明する。

1. P F 1 0 2 2 物質のベンゼン環部分の酸化的分解  
10 (フェニル基をカルボニル基へ変換) 及びベンゼン環をヘテロ環に置換した化合物の生成による方法

本発明による一般式 (III) の化合物は、P F 1 0 2 2 物質のフェニル乳酸残基の 1 つまたは 2 つをリンゴ酸残基に置換した 2 4 員環の Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)  
15 Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] または Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac] を作り、さらにこれを原料として合成することができる。

これらの原料物質は、適当な保護基を有するリンゴ酸誘導体を出発物質の一つとする全合成 (P C T 公開 W094  
20 /19334) により 2 4 員環形成を行った後、保護基を除去し、所望の化合物を合成する方法 (1) と P F 1 0 2 2 物質を原料として、四酸化ルテニウムによりベンゼン環部分を酸化的に分解する方法 (2) の 2 通りの方法で製造することができる。



このうち(2)の方法においては、触媒量の二酸化ルテニウムもしくは三塩化ルテニウム等のルテニウム化合物存在下、適当な共酸化剤を用いて系内で四酸化ルテニウムを発生させる方法が有効である。

- 5 この際、共酸化剤の量を化学量論的に制限することで、  
P F 1 0 2 2 物質の一方のベンゼン環のみをカルボン酸  
に変換することも可能である。共酸化剤の例としては、  
過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム、臭素酸カリ  
ウム、次亜塩素酸ナトリウム、過塩素酸カリウムのよ  
10 うなハロゲン酸化物の塩類、あるいは過ヨウ素酸水和物  
のような過ヨウ素酸化合物を用いる例、過マンガン酸カ  
リウム、重クロム酸カリウムなどの重金属酸化物、もし  
くはその塩類を用いる例、N-メチルモルホリン-N-  
オキシドなどの有機塩基酸化物を用いる例、m-クロロ  
15 過安息香酸、過酢酸などの過酸を用いる例、過酸化水素  
水、t-ブチルヒドロパーオキシドのような過酸化物  
を用いる例などが挙げられる。好ましくは過ヨウ素酸水  
和物、過ヨウ素酸ナトリウムを用いる方法がよい。

- このようにして得られるモノおよびジカルボン酸誘導  
20 体は、カルボキシル基に適用可能な反応は、基本骨格で  
ある環状デプシペプチドを分解しない条件下ならばほと  
んど全て適用することができる。すなわち酸ハライドや  
混合酸無水物の合成、種々アルコールとのエステル生成  
反応、種々アミンとのアミド化反応、オルトエステルの

合成、アルデヒドやアルコールへの還元反応、1, 2-  
および1, 3-ジアミン、アミノアルコール、アミノチ  
オールとの下記記載のヘテロ環構築反応などが代表的な  
反応として挙げられる。また、このように変換された物  
5 質は、さらなる誘導体化が可能である。

以上の方法により調製したモノ及びジカルボン酸化合  
物であるCyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac-MeLeu-Lac-  
MeLeu-PhLac]またはCyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac-  
MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac]を出発原料として用いる  
10 場合、一般式(III)の化合物であるPF1022物質  
のベンゼン環の1つまたは2つをヘテロ環に置換したモ  
ノおよびビスヘテロ環誘導体を以下の2通りの方法によ  
り合成する。

すなわち、(1) 1, 2-ジ置換ジアミン、アミノア  
15 ルコール、アミノチオール等と反応させることにより1  
工程で脱水を行いながら環形成を行わせる方法と、(2)  
同様に脱水を行いながらジアミン、アミノアルコール、  
アミノチオール等と相当するアミド、エステル、チオエ  
ステル等を一旦生成させ、その後あらためて環形成反応  
20 を行わせて所望の化合物に導く方法とがある。

両方法に用いる脱水方法の例としては、文献(J. O  
r g . C h e m, 52, 4137, 1987)に知られ  
ているトリフルオロメタンスルホン酸無水物とトリフェ  
ニルホスフィンから用時に調製される化合物、ジシクロ

ヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミド類、モ  
レキュラーシーブスなどの脱水剤を使用する他、ディー  
ンスタークのような装置を用いて水と共沸混合物を形成  
する溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどを  
5 用いて p-トルエンスルホン酸などの酸触媒存在下に環  
流する方法も含まれる。

(III) さらに本発明による一般式 (II) の PF 1 0 2 2  
誘導体の製造法を説明する。

(a) 本発明による一般式 (II) で表される化合物のう  
10 ち R<sup>3</sup>は、水素原子、R<sup>4</sup>は、フェニル基のオルト、メタ  
またはパラ位の任意の位置に結合したモルホリノ基であ  
る化合物は、前記の製造方法によって合成された PF 1  
0 2 2 物質のベンゼン環の片方のパラ位にアミノ基が導  
入された化合物 (Cyclo[MeLeu-Lac-  
15 MeLeu-(H<sub>2</sub>N)Ph Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]) を出発物  
質として下記の方法により、好ましく製造することがで  
きる。

具体的には、Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>N)Ph Lac-  
MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]を不活性溶媒中、塩基存在下ジ  
20 (2-ハロエチル) エーテルと反応させることにより、  
容易に環化してアミノ基の部分がモルホリノ基に変換し  
た化合物が得られる。

ジ(2-ハロエチル) エーテルとしては、ジ(2-ク  
ロロエチル) エーテルとジ(2-ブロモエチル) エーテ

ルが有効であるが、後者の方がより反応が円滑に進む。  
ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラ（*n*-  
ブチル）アンモニウムなどのヨウ化物を添加すること  
により、さらに高収率を達成することが出来る。

- 5   （b）また、一般式（II）で表される化合物のうち、  
R<sup>3</sup>は、フェニル基のオルト、メタまたはパラ位の任意  
の位置に結合したモルホリノ基、R<sup>4</sup>はオルト位または  
メタ位に結合したモルホリノ基である化合物は、P F 1  
0 2 2 物質を濃硫酸（または三酸化硫黄）と濃硝酸の混  
10 合物、発煙硝酸単独等のニトロ化剤を過剰に用いて処理  
することにより、それぞれのベンゼン環に1つずつニト  
ロ基が導入されたジニトロ化合物の位置異性体の混合物  
を作り、さらにこれを上記モノニトロ体と同様に化学変  
換して、ベンゼン環のそれぞれに1つずつモルホリノ基  
15 が結合した誘導体を作ることによって合成できる。この  
場合、それぞれの位置異性体はニトロ化合物の段階でも、  
最終生成物のモルホリノ化合物の段階でも精製分離する  
ことが出来る。

- なお、上記に説明した諸方法において、原料化合物ま  
20 たは中間体に含まれるアミノ基の保護基としては、ベン  
ジルオキシカルボニル（Cbz）基、*t*-ブトキシカルボニ  
ル（Boc）基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル  
基、ホルミル基等の如き、酸水解または還元的条件下で  
除去できるアミノ保護基、あるいはアリルオキシカルボ

ニル基等の如き、中性条件で除去できるペプチド化学で慣用のアミノ保護基が使用できる。アミノ保護基は好ましくは、*t*-ブトキシカルボニル (Boc) 基やベンジルオキシカルボニル (Cbz) 基が良く、前者の場合 DiBoc 試薬、  
5 Boc-ON 試薬などの、また後者の場合 Cbz クロライド、  
N-Cbz コハク酸イミドなどの市販の試薬を用い、THF、  
1, 4-ジオキサン、DMF などの不活性溶媒中、無機  
または有機塩基存在下保護基を導入する。通常、前者の  
場合、塩酸やトリフルオロ酢酸などによる酸処理で、後  
10 者の場合、接触水素添加により容易に脱離が可能である。

また、原料化合物または中間体に含まれるカルボキシル基の保護基としては、*t*-ブチル、ジフェニルメチル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、トリチル基等の如き、  
酸水解または還元的条件下で除去できるカルボキシル保  
15 護基やアリル基の如き中性条件で除去できる保護基が使用できる。これら保護基が、酸水解条件で脱離できるものである場合は、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等で処理する方法が用いられる。好ましくは、トリフルオロ酢酸による処理が最適である。還元的条件下で脱離できるものである場合は、  
20 パラジウム接触還元による処理が望ましい。保護基がアリル基の如き中性条件で除去できる場合には、除去方法は、ゼロ価のパラジウム触媒を用い、2-エチルヘキサン酸カリウムと反応させる方法がある。

このようにして調製された本発明の新規環状デプシペ  
プチド P F 1 0 2 2 物質誘導体は、製薬学的に許容でき  
る無機塩、例えば塩酸、硫酸、燐酸、また有機塩、例え  
ば酢酸、プロピオン酸、クエン酸、メタンスルホン酸と  
5 の酸付加塩を形成できる。また、本誘導体またはその塩  
は製薬学的に許容できる固体または液体状の担体と混和  
して駆虫剤組成物に調合できる。

したがって、第 4 の本発明によると、一般式 (I)、  
(II) および (III) で表される新規環状デプシペプチ  
10 ド P F 1 0 2 2 物質誘導体の少なくとも 1 つまたはその  
塩を有効成分として含有することを特徴とする駆虫剤組  
成物が提供される。

本発明の一般式 (I)、(II)、(III) の新規環状デ  
プシペプチド誘導体またはその塩、あるいはこれを含む  
15 組成物は動物に経口または非経口的に投与できる。その  
投与量は駆除すべき寄生虫の種類、投与を受ける被寄生  
の宿主動物の種類およびその他の諸要因に応じて適宜予  
備試験によって決定できる。一般的な指針としては、例  
えばニワトリ回虫の駆除に経口投与する場合には、一般  
20 式 (I)、(II)、(III) の本発明化合物は 0.05 mg  
/ kg 以上、好ましくは、0.2 mg ~ 3 mg / kg の投与量で  
経口投与すると、寄生虫の駆除作用が認められる。

本発明の一般式 (I)、(II)、(III) の化合物は、  
特開平 3 - 35796 号または欧州特願公開第 0382173 A 2 号

明細書に記載されている同じ仕方で P F 1 0 2 2 物質と同様に、駆虫剤組成物として調合できる。

本発明による一般式 (I)、(II) または (III) の新規環状デプシペプチド誘導体が駆虫剤として適用できる

5 宿主動物としては、豚、牛、兔、羊、山羊、鶏、家鴨、七面鳥、二十日鼠、大黒鼠、モルモット、猿、犬、猫、馬、小鳥などの家畜、家禽、実験用動物、ペットなどがある。またこれら動物を宿主とする寄生虫としては、牛や羊の捻転胃虫、オステルターグ胃虫、毛円虫、クーパー

10 一線虫、腸結節虫、双口吸虫、ベネディン状虫、肺虫、肝蛭など、豚の回虫、鞭虫、腸結節虫など、犬の回虫、鉤虫、鞭虫、糸状虫など、猫の回虫、マンソン裂頭条虫など、鶏の回虫、毛様虫、盲腸虫などがある。また、本

15 化合物はヒトの回虫、蟯虫、鉤虫(ズビニ鉤虫、セイロン鉤虫、アメリカ鉤虫など)、東洋毛様線虫、糞線虫、鞭虫の駆除にも有用である。

本発明の新規環状デプシペプチド P F 1 0 2 2 物質誘導体は寄生虫感染症の治療および予防に利用できる。治療のための投与方法は、経口的または非経口的である。

20 経口投与する場合には、液状の製剤を胃カテーテルなどの器具を用いて強制的に行う方法、通常の飼料または飲料水に混合して投与する方法、あるいは通常の経口投与に適した剤型、例えば、錠剤、カプセル剤、ペレット剤、巨丸剤、粉剤、軟カプセル剤などで投与する方法がある。

また、非経口的に投与する場合にはピーナッツ油、大豆油などの非水溶性処方、グリセロール、ポリエチレングリコールなどの水溶性処方を注射などにより皮下、筋肉内、静脈内、腹腔内などに投与する。これら非経口的製剤の場合、一般に本発明化合物を0.1～10重量%含有できる。

また、寄生虫予防のための投与方法は、通常の飼料に混合して経口的に行うのが一般的である。投与期間は予防の場合には制限はないが、通常の肉用鶏では約2ヶ月、豚では約5ヶ月で充分であることが多い。例えば鶏の回虫を駆除する治療には、液状製剤を胃カテーテルを用いて経口的に投与する場合は、0.05 mg/kg以上を投与する。また、予防のための投与濃度は飼料中1 ppm以上の値であり、特に5～10 ppmが好ましく、連続的に投与する。

本発明による新規環状デプシペプチドPF1022物質誘導体の安全性については、マウスに300 mg/kgを投与しても平常の体重増加を示し、その他の異常も認められず本化合物が低毒性であることを示している。

本発明の新規環状デプシペプチドPF1022物質誘導体は既に文献および特許明細書に開示されているPF1022物質誘導体と比較しても、同等もしくはそれ以上の強力な駆虫活性を持つことが動物を使った評価実験の結果から判明した。しかも、それらは発酵生産物であ



る P F 1 0 2 2 物質およびその類縁体を出発物質として、効率的に合成することが出来る。

次に、本発明の環状デプシペプチドの寄生虫駆除活性を試験例によって例証する。

## 5 試験例 1

### 羊寄生虫に対する in vivo 駆虫活性試験

実験的に線虫 (Haemonchus contortus) を寄生させた羊に、その体重 (kg) から正確に算出した投与量の被検物質 (mg) をゼラチンカプセルの形で経口投与した。

- 10 投与前後での羊の糞と共に排出された寄生虫の卵の数を定量的に数えることにより駆虫効果の程度を判断した。結果を表 1 に示す。被検物質は、物質コード名で示されている。表 1 には卵の排出が全く観察されない状態させることができる、すなわち完全に寄生虫を駆逐できる本
- 15 発明の各新規環状デプシペプチド P F 1 0 2 2 物質誘導体の投与量が示されている。本発明のこれら新規誘導体は P F 1 0 2 2 物質と比較して、2.5 倍から 25 倍の、また P C T 国際公開 W O 93/19035 号明細書記載の P F 1 0 2 2 類似物質である Cyclo[MeLeu-(Mor)PhLac-MeLeu-
- 20 Lac]<sub>2</sub>と比較して、2 倍から 5 倍の極めて高い駆虫活性を持つことが本試験において例証された。

表 1

	被検物質 (実施例番号)	投与量 (mg/kg)
	PF1022物質 (比較化合物 A) Cyclo[MeLeu-(Mor)PhLac-MeLeu-Lac] <sub>2</sub> (比較化合物 B)	0.25 0.05
5	PF1022-235物質 (実施例 7)	0.1
	PF1022-236物質 (実施例 8)	0.01
	PF1022-238物質 (実施例 11)	0.01
	PF1022-239物質 (実施例 12)	0.025
	PF1022-263物質 (実施例 37)	0.01
10	PF1022-285物質 (実施例 14)	0.1
	PF1022-304物質 (実施例 17)	0.05
	PF1022-312物質 (実施例 24)	0.05
	PF1022-242物質 (実施例 45)	0.01
	PF1022-037物質 (実施例 70)	0.1
15	PF1022-045物質 (実施例 48)	0.1
	PF1022-046物質 (実施例 48)	0.1
	PF1022-233物質 (実施例 65)	0.05
	PF1022-222物質 (実施例 68)	0.05

試験例 2

20

Nippostrongylus brasiliensis の in vivo 駆虫試験

Nippostrongylus brasiliensis に人工的に感染させられた雄ウィスターラットを試験動物として用いた。ラットの体重 (kg) から正確に算出した被検化合物の投与量

(mg) のジメチルスルホキシドまたはメタノール溶液をリンゲル液で希釈し、強制的に経口投与した。投与後、10日目に解剖して小腸に残留している成虫数を数えた。感染対照ラット（不処理）の成虫数と比較して算定した有効率を表2に示した。

これらの本発明の試験された新規誘導体はPF1022物質（比較化合物A）と比較すると、2～10倍以上の高い駆虫活性を持つことが実証された。

表 2

10	被検化合物(実施例番号)	投与量(mg/kg)	有効率(%)
	PF1022物質(比較化合物A)	10	80.2
	PF1022-233物質(実施例65)	5	100
		2	100
		1	99.1
15	PF1022-270物質(実施例9)	5	99.7
		2	94.2
	PF1022-271物質(実施例10)	5	100
	PF1022-280物質(実施例66)	5	100
		2	99.3
20		1	95.8

次に、本発明の一般式(I)、(II)または(III)の新規PF1022物質誘導体の製造例を後記の実施例4～72について具体的に説明する。なお、実施例中に

示された下記の略記号は次の意味を有する。

B o c : t - ブトキシカルボニル基

C b z : ベンジルオキシカルボニル基

M o r : モルホリノ基

5 P y r : 1 - N 位で結合したピロリジノ基

P i p : 1 - N 位で結合したピペリジノ基

B T H : 2 位で結合したベンゾチアゾリル基

A T H : 4 位で結合した 2 - アミノチアゾリル基

B I M : 2 位で結合したベンズイミダゾリル基

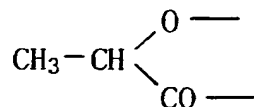
10 M e : メチル基

P r : n - プロピル基

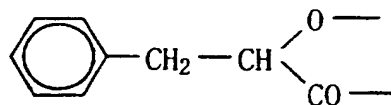
B u : n - ブチル基

L a c : D - 乳酸残基

15



P h L a c : D - フェニル乳酸残基



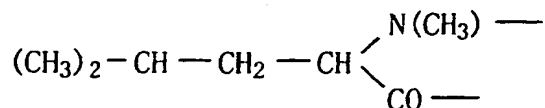
( R ) L a c : メチル基が R 基により置換された D - 乳

20 酸残基

( R ) P h L a c : ベンゼン環のパラ位が R 基で置換された D - フェニル乳酸残基

( o - R ) P h L a c : ベンゼン環のオルト位が R 基で置換された D - フェニル乳酸残基

MeLeu : N-メチル-L-ロイシン残基



THF : テトラヒドロフラン

5 DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DEAD : アゾジカルボン酸ジエチル

TFA : トリフルオロ酢酸

DiBoc試薬 : 二炭酸ジ-tert-ブチル

10 HOBt : 1-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール

BOP-Cl : ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド

次の実施例1はPF1022物質のニトロ化によるニトロ誘導体の製造、実施例2は該ニトロ誘導体のニトロ  
15 基の還元によるアミノ誘導体の製造、また実施例3は該アミノ誘導体のアミノ基の化学変換によるPF1022E物質の製造を例示する。

実施例1. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(O<sub>2</sub>N)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]の製造

20 PF1022物質の50gを無水酢酸250mlに溶解し、その溶液を氷冷下10℃以下に保って発煙硝酸25mlを滴下し、同温にて3時間攪拌下反応させた。反応液を酢酸エチル2.5lで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水それぞれ2.5lで順次洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル  
 -ヘキサン 1 : 1 (v/v) で展開）にて精製し、標題化  
 合物 18.6 g (35.5%) を白色粉末として得た。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.78 ~ 1.00

(24 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub> (MeLeu)), 1.10 ~ 1.86

(18 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub> (Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH

(MeLeu)), 2.70 ~ 3.25 (16 H, m, N-Me,

$\beta$ -CH<sub>2</sub> ((O<sub>2</sub>N) PhLac, PhLac)), 4.45 ~ 5.75

10 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 7.15 ~ 7.25 (5 H, m,

aromatic (PhLac)), 7.45, 8.15 (each 2 H,

each d, J = 8 Hz,

aromatic ((O<sub>2</sub>N) PhLac))

実施例 2. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>N)PhLac-MeLeu-

15 Lac-MeLeu-PhLac]の製造

実施例 1 で得られた Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(O<sub>2</sub>N)

PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 18.6 g をメタノール

190 ml に溶解し、その溶液に 10% パラジウム／炭素

1.9 g を加えて常圧室温にて 3 時間接触還元した。触

20 媒を濾去した後、反応液から溶媒を留去し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル-ヘキサン

2 : 1 (v/v)) にて精製し、標題化合物 7.1 g (39.4

%) を白色粉末として得た。

実施例 3. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HO)PhLac-MeLeu-

Lac-MeLeu-PhLac]すなわち P F 1 0 2 2 E 物質の製造

実施例 2 で得られた Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>N)  
PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 7.1 g を T F A 7 0 ml  
に溶解し、その溶液に亜硝酸ナトリウム 0.76 g を加  
5 えて 60 ~ 65 °C にて 1 時間反応させた。反応液から溶  
媒を減圧留去し、残渣を 1, 4 - ジオキサン 140 ml と  
水 28 ml とに溶解し、その溶液に炭酸水素ナトリウム  
6.18 g を加えて、室温にて 5 時間反応させた。反応  
液を酢酸エチル 500 ml で希釈し、水 500 ml にて 2 回  
10 洗浄した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィ（酢酸エチル-ヘキサン 4 : 3  
(v/v) で展開）にて精製し、さらに酢酸エチルより結晶  
化し、標題化合物 2.1 g (30%) を結晶性白色粉末  
として得た。

15 本例の合成で得た P F 1 0 2 2 E 物質は、その  $[\alpha]_D$ 、  
NMR、MS が培養で得られた P F 1 0 2 2 E 物質の  
それらと完全に一致した。

実施例 4 . Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(NCCH<sub>2</sub>O)PhLac-  
MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

20 実施例 3 で得られた Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>O)Ph  
Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (P F 1 0 2 2 E 物質) 4  
82 mg を T H F 1 0 ml に溶解し、その溶液へ氷冷下、ブ  
ロモアセトニトリル 0.12 ml と水素化ナトリウム (5  
5% 無機オイル分散液) 100 mg を加え、室温に昇温さ

せた後、1時間反応させた。反応液を酢酸エチル50ml  
で希釈し、水50mlにて2回洗浄した後、溶媒を減圧留  
去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ク  
ロロホルム－酢酸エチル＝1：2（v/v）で展開）にて精  
5 製し、標題化合物477mg（94.4%）を白色粉末と  
して得た。

NMR（CDCl<sub>3</sub>）： $\delta$ ＝0.82～1.05（24H,  
m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>（MeLeu））, 1.26～1.71（18H,  
m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>（Lac）,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH（MeLeu））,  
10 2.73～3.20（16H, m, N-Me,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>  
（（NCCH<sub>2</sub>O）PhLac, PhLac））, 3.90～5.70  
（8H, m,  $\alpha$ -CH）, 4.70（2H, s, NCCH<sub>2</sub>  
O）, 6.86～6.94（2H, m, aromatic  
（（NCCH<sub>2</sub>O）PhLac））, 7.20～7.30（7H, m,  
15 aromatic（（NCCH<sub>2</sub>O）PhLac, PhLac））

MS（FD）：1059（M+1）

実施例5．Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BocNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph  
Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

実施例4で得られたCyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(NCCH<sub>2</sub>O)  
20 PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]461mgをエタノール1.  
5mlに溶解し、その溶液へ濃塩酸0.2mlと10%パラ  
ジウム／炭素50mgとを加えて中圧水素下（45psi）、  
室温にて16時間接触還元が付した。触媒を濾去した後、  
濾液を減圧濃縮乾固し、下記の実施例6の標題化合物を



粗塩酸塩として得た。

この残渣をジオキサン 10 ml と水 10 ml との混液に溶解し、トリエチルアミン 0.25 ml と DiBoc 試薬 240 mg とを加えて、室温にて 2.5 時間攪拌した。ジオキサ  
5 ンを減圧留去した後、5%クエン酸と酢酸エチルとを加えて分液し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム酢酸エチル＝2：1で展開）にて精製し、標題化合物 296 mg (58.2%) を白色粉末として得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.83 ~ 1.05 (33 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu), Boc), 1.35 ~ 2.01 (18 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH (MeLeu)), 2.74 ~ 3.15 (20 H, m, N-Me,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> ((BocNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac, PhLac) BocNH  
15 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.50 ~ 5.75 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 6.86 ~ 6.94 (2 H, m, aromatic ((BocNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac)), 7.20 ~ 7.30 (7 H, m, aromatic ((BocNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac, PhLac))  
実施例 6. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-  
20 MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: PF1022-278 物質)

実施例 5 で得られた Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BocNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 296 mg を塩化メチレン 3 ml に溶解し、氷冷下 TFA 0.5 ml を徐々に加

えて、室温にて2.5時間攪拌した。再び氷冷した後、さらにTFA 0.2 mlを追加し、室温にて45分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水と酢酸エチルとを加えて分液し、有機層を減圧濃縮乾固して、標題化合物を白色粉末として定量的収量で得た。

実施例7. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: PF 1022-235物質)

Cyclo[MeLeu-(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac]塩酸塩 283 mgをエタノール 6 mlに溶解し、37%ホルムアルデヒド水溶液 0.43 mlと10%パラジウム/炭素 65 mgとを加えて常圧水素下室温にて8時間接触還元が付した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム-メタノール = 20 : 1 (v/v) で展開) 10  
15 にて精製し、標題化合物 192 mg (68.5%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -71.0^\circ$  (c = 0.13, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.80 ~ 1.05 (24 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.25 ~ 1.80 (18 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH(MeLeu)), 2.41 (6 H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.73 ~ 3.20 (20 H, m, N-CH<sub>3</sub>(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac, PhLac), (CH<sub>3</sub>)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 20

O), 4.08 ~ 5.75 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 6.84, 7.14 (each 2 H, each d, each J = 8 Hz, aromatic ((CH<sub>3</sub>)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O PhLac), 7.26 (5 H, s, aromatic (PhLac))

5 MS (SIMS) : 1036 (M + 1)

実施例 8. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 3 6 物質)

実施例 6 で得た Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]塩酸塩 425 mg をエタノール 5 ml に溶解し、90%アセトアルデヒド水溶液 3.9 ml と 10%パラジウム/炭素 60 mg とを加えて常圧水素下室温にて 8 時間接触還元が付した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラ  
15 ムクロマトグラフィ (クロロホルム-メタノール = 20 : 1 (v/v) で展開) にて精製し、標題化合物 289 mg (66.7%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -54.8^\circ$  (c = 0.21, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.80 ~ 1.07 (24 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.25 ~ 1.81 (18 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH (MeLeu)), 1.38 (6 H, t, J = 7 Hz, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.61 ~ 3.15 (24 H, m, N-CH<sub>3</sub>(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac, PhLac)),

- 4.00 ~ 5.67 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 6.79 ~ 6.83, 7.11 ~ 7.14 (each 2H, each m, aromatic (((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac)), 7.24 ~ 7.25 (5 H, m, aromatic(PhLac))
- 5 MS (SIMS) : 1064 (M+1), 1065 (M+2)

実施例 9. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(Pr<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : PF1022-270 物質)

- 10 実施例 6 で得た Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (PF1022-278 物質) 500 mg を DMF 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 112 mg と 1-ヨードプロパン 86  $\mu$ l とを加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。
- 15 残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 160 mg (54%) を得た。

$[\alpha]_D = -81.9^\circ$  (c = 0.21, MeOH)

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.80 ~ 1.05 (30 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu), CH<sub>3</sub>(propyl)), 1.25 ~ 1.80 (22 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu),  $\gamma$ -CH(MeLeu), CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(Propyl)), 2.48 (4 H, t, CH<sub>2</sub>N(Propyl)), 2.75 ~ 2.83, 3.00 ~ 3.15 (20 H, m, N-Me(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(Ph
- 20

Lac),  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.90 ~ 5.67 (8 H, m,  $\alpha$ -CH (MeLeu, Lac, PhLac), 6.79 ~ 6.82 (2 H, m, aromatic), 7.12 ~ 7.29 (7 H, m, aromatic)  
 MS (SIMS) : 1092 ( $M+1$ )

- 5 実施例 10. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-( $\text{Bu}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 2 7 1 物質)

Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-( $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (P F 1 0 2 2 - 2 7 8 物質)

- 10 1.08 g を DMF 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 296 mg と 1-ヨードブタン 270  $\mu$ l とを加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題  
 15 化合物 529 mg (44%) を得た。

$[\alpha]_D = -81.8^\circ$  ( $c = 0.17$ , MeOH)

- NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0.74 \sim 1.05$  (30 H, m,  $\delta$ - $\text{CH}_3$  (MeLeu),  $\text{CH}_3$  (butyl)), 1.24 ~ 1.74 (26 H, m,  $\beta$ - $\text{CH}_3$  (Lac),  $\beta$ - $\text{CH}_2$  (MeLeu),  
 20  $\gamma$ -CH (MeLeu),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (butyl)), 2.49 (4 H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$  (butyl)), 2.73 ~ 3.16 (20 H, m, N-Me (MeLeu),  $\beta$ - $\text{CH}_2$  (PhLac),  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.00 ~ 5.65 (8 H, m,  $\alpha$ -CH (MeLeu, Lac, PhLac), 6.70 ~ 6.80 (2 H,

m, aromatic), 7.12 ~ 7.29 (7 H, m, aromatic)

MS (FAB) : 1120 (M + 1)

実施例 11. Cyclo[MeLeu-((CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph  
Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac] (化合物コード  
5 番号 : PF1022-238 物質)

Cyclo[MeLeu-(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-Ph  
Lac-MeLeu-Lac]塩酸塩 406 mgをDMF 6 mlに溶解し、  
2-ブロモエチルメチルエーテル 158 μl、ヨウ化ナ  
トリウム 86 mgおよび炭酸カリウム 212 mgを加えて  
10 80 °Cにて3時間反応させた。反応液を酢酸エチル 50  
mlで希釈し、水 50 mlにて2回洗浄した後、溶媒を減圧  
留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
(クロロホルム-酢酸エチル = 2 : 1 (v/v)) にて精製  
し、標題化合物 132 mg (30.6%) を白色粉末とし  
15 て得た。

[α]<sub>D</sub> = -81.8° (c = 0.11, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 0.82 ~ 1.05 (24 H,  
m, δ-CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.23 ~ 1.81 (18 H,  
m, β-CH<sub>3</sub>(Lac), β-CH<sub>2</sub>, γ-CH(MeLeu)),  
20 2.74 ~ 3.18 (34 H, m, N-CH<sub>3</sub>(MeLeu), β  
-CH<sub>2</sub>((CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac,  
PhLac), 3.77 ~ 5.70 (8 H, m, α-CH),  
6.82, 7.16 (each 2 H, each d, each J = 8  
Hz, aromatic (((CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

O) PhLac), 7.25 ~ 7.29 (5 H, m, aromatic (PhLac))

MS (FD) : 1125 (M + 2)

実施例 12. Cyclo[MeLeu-(MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-  
5 Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac](PF1022-239 物質)

Cyclo[MeLeu-(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-Ph  
Lac-MeLeu-Lac]塩酸塩 227 mgをDMF 1 mlに溶解し、  
2-ブロモエチルエーテル 32  $\mu$ l、ヨウ化ナトリウム  
10 24 mgおよび炭酸カリウム 59 mgを加えて80℃にて6  
時間反応させた。反応液を酢酸エチル 20 mLで希釈し、  
水 20 mlにて2回洗浄した後、溶媒を減圧留去した。残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム  
-メタノール = 50 : 1 (v/v)) にて精製し、標題化合  
15 物 95 mg (41%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -70.6^\circ$  (c = 0.095, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.75 ~ 1.05 (24 H,  
m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.25 ~ 1.81 (18 H, m,  
 $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH(MeLeu)),  
20 2.56 ~ 3.75 (28 H, m, N-CH<sub>3</sub>(MeLeu),  $\beta$ -  
CH<sub>2</sub>((MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac, PhLac), 4.05 ~  
5.67 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 6.83, 7.13  
(each 2 H, each d, each J = 8 Hz, aromatic  
((MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac)), 7.26 (5 H, s,

aromatic (PhLac))

MS (SIMS) : 1078 (M + 1)

実施例 13. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph  
Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F  
5 1022-284 物質)

Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-  
Lac-MeLeu-PhLac] (P F 1022-278 物質) 150 mg  
を DMF 15 ml に溶解し、炭酸カリウム 41 mg、ヨウ化  
ナトリウム 49 mg および 1,4-ジブロモブタン 19.4  
10  $\mu$  l を加え、50 °C で 5.5 時間攪拌した。酢酸エチル  
と水とを加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾  
燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマト  
グラフィーにより精製し、標題化合物 55 mg (39%)  
を得た。

15  $[\alpha]_D = -85.0^\circ$  (c = 0.2, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.80 ~ 1.04 (24 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub> (MeLeu)), 3.5 ~ 1.89 (22 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub> (Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub> (MeLeu),  $\gamma$ -CH (MeLeu), pyrrolidino-H), 2.64 ~ 3.15 (24 H, m, N-Me (MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub> (PhLac), pyrrolidino-H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4.00 ~ 5.70 (8 H, m,  $\alpha$ -CH (MeLeu, Lac, PhLac), 6.80 ~ 6.86 (2 H, m, aromatic), 7.12 ~ 7.32 (7 H, m, aromatic)  
20 MS (FAB) : 1062 (M + 1)



実施例 14. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(pipCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph  
Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F  
1 0 2 2 - 2 8 5 物質)

Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-  
5 Lac-MeLeu-PhLac] (P F 1 0 2 2 - 2 7 8 物質) 2 9 6  
mgをDMF 3 mlに溶解し、炭酸カリウム 6 6 mg、ヨウ化  
ナトリウム 7 9 mgおよび1,5-ジブロモペンタン  
3 5 . 5  $\mu$  lを加え、5 0  $^{\circ}$ Cで5 . 5 時間攪拌した。酢酸  
エチルと水とを加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウ  
10 ムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロ  
マトグラフィーにより精製し、標題化合物 1 6 2 mg  
( 7 4 % ) を得た。

$[\alpha]_D = -79.5^{\circ}$  (c = 0.22, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.80 ~ 1.05 (24 H,  
15 m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.35 ~ 1.81 (24 H, m,  
 $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu),  $\gamma$ -CH(MeLeu),  
piperidino-H), 2.48 ~ 3.15 (24 H, m, N-  
Me (MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac), OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N,  
piperidino-H), 4.07 ~ 5.67 (8 H, m,  $\alpha$ -  
20 CH (MeLeu, Lac, PhLac), 6.80 ~ 6.86 (2 H,  
m, aromatic), 7.12 ~ 7.32 (7 H, m, aromatic)  
MS (FAB) : 1076 (M+1)

実施例 15. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番

号 : P F 1 0 2 2 - 2 7 4 物質)

1) 3-Benzyloxycarbonylamino-1-propanolの合成

3-アミノ-1-プロパノール 5.0 g をジオキサン  
50 ml と水 50 ml との混液に溶解し、氷冷下炭酸水素ナ  
5 トリウム 4.3 g と塩化ベンジルオキシ 15.6 ml を加え、  
同温で 1.5 時間攪拌した。酢酸エチルと水とを加えて  
分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒  
を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより  
精製し、標題化合物 8.5 g (62%) を得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1.70 (2H, m),  
2.55 (1H, t), 3.36 (2H, q), 3.68  
(2H, q), 5.11 (2H, s), 7.32 - 7.37  
(5H, m)

2) 3-Benzyloxycarbonylamino-1-propanol t-butyl dim  
15 ethylsilyl etherの合成

3-Benzyloxycarbonylamino-1-propanol 8.1 g を塩  
化メチレン 200 ml に溶解し、トリエチルアミン 4.1  
g と塩化 t-ブチルジメチルシリル 7.1 g とを加えて  
室温で 1 日間攪拌した。酢酸エチルと水とを加えて分液  
20 し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留  
去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製  
し、標題化合物を 10.1 g (82%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.12 (6H, s), 0.96  
(9H, s), 1.79 (2H, m), 3.39 (2H, q),

3.78 (2 H, t), 5.16 (2 H, s), 7.38 –  
7.42 (5 H, m)

3) N-Ethyl 3-benzyloxycarbonylamino-1-propanol t-butyltrimethylsilyl etherの合成

- 5 3-Benzyloxycarbonylamino-1-propanol t-butyltrimethylsilyl ether 10.1 g を THF 250 ml に溶解し、氷冷下ヨウ化エチル 5.1 ml と 60% 水素化ナトリウム (無機オイル dispersion) 2.0 g とを加えて、同温で 30 分さらに室温で 15 時間攪拌した。酢酸エチルと水  
10 とを加えて分液し、有機層をさらに水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、標題化合物 8.5 g (80%) を得た。

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.03 (6 H, s),  
15 0.88 (9 H, s), 1.12 (3 H, t), 1.74 (2 H, q), 3.39 (4 H, q), 3.61 (2 H, t), 5.12 (2 H, s), 7.29 – 7.36 (5 H, m)

4) N-Ethyl 3-benzyloxycarbonylamino-1-propanolの合成

- 20 N-Ethyl 3-benzyloxycarbonylamino-1-propanol t-butyltrimethylsilyl ether 8.5 g を THF 120 ml に溶解し、氷冷下 1 N-フッ化テトラブチルアンモニウム-THF 溶液 48 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層をさらに水洗した

後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、標題化合物 4.0 g (71%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1.13 (3H, t),

5 1.74 ~ 1.78 (3H, m), 3.27 (2H, q),

3.43 (2H, t), 3.57 (2H, bs),

5.15 (2H, s), 7.27 - 7.39 (5H, m)

5) N-Ethyl 3-benzyloxycarbonylamino-1-tosyloxypropane の合成

10 N-Ethyl 3-benzyloxycarbonylamino-1-propanol

4.0 g を塩化メチレン 20 ml に溶解し、ピリジン 1.8 ml と塩化トシル 3.9 g とを加え、室温で 2 日間攪拌した。酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層をさらに硫酸水素カリウム水溶液、水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、標題化合物 4.4 g (69%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1.08 (3H, t),

1.90 (3H, bs), 2.44 (3H, s),

20 3.19 ~ 3.30 (4H, m), 4.05 (2H, bs),

5.15 (2H, s), 7.15 - 7.34 (7H, m),

7.76 (2H, m)

6) N-Ethyl 3-benzyloxycarbonylamino-1-iodopropane の合成

N-Ethyl 3-benzyloxycarbonylamino-1-tosyloxypropa  
ne 1.02 g をアセトン 20 ml に溶解し、ヨウ化ナト  
リウム 0.80 g 加え、45℃で2時間攪拌した。酢酸  
エチルと水とを加えて分液し、有機層をさらに水洗した  
5 後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣  
をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、標題化合  
物 0.69 g (76%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1.33 (3H, t),  
2.10 (3H, bs), 3.14 (2H, m),  
10 3.33 (4H, t), 5.12 (2H, s), 7.28  
- 7.40 (7H, m), 7.76 (2H, m)

酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、  
シリカゲルクロマトにより精製し、標記化合物を  
0.69 g (76%) を得た。

15 7) Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)N(Cbz)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)  
PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] の製造

PF1022E 物質の 412 mg を DMF 5.5 ml とア  
セトン 16 ml との混液に溶解した。その溶液へ前項で得  
た N-Ethyl 3-benzyloxycarbonylamino-1-iodopropane  
20 530 mg、炭酸セシウム 400 mg およびヨウ化ナトリウ  
ム 56 mg を加えて、室温で7日間攪拌した。酢酸エチル  
と水とを加えて分液し、有機層をさらに水洗した後、硫  
酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリ  
カゲルクロマトグラフィにより精製し、標題化合物

401 mg (77%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.82 ~ 1.04 (27 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu), CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.31 ~ 1.81 (18 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH (MeLeu), CH<sub>3</sub>(Lac)), 2.03 (2 H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.71 ~ 3.15 (16 H, m, NMe (MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)), 3.32 (2 H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NEt), 3.43 (2 H, t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.91 (2 H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.44 ~ 5.68 (10 H, m, CH<sub>2</sub>(Cbz),  $\alpha$ -CH), 6.76 ~ 6.80 (2 H, m, aromatic ((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)N(Cbz)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac)), 7.06 ~ 7.38 (12 H, m, aromatic (PhLac, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)N(Cbz)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPhLac))

MS (FAB) : 1184 (M+1)

15 8) Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : PF1022-274 物質) の製造

前項で得た Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)N(Cbz)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 401 mg を  
20 エタノール 6 ml に溶解し、10% Pd 炭素 51 mg を加えて水素雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。触媒を濾去した後、溶媒を留去し、残渣をエタノール 5 ml に溶解し、10% Pd 炭素 38 mg を加えて氷冷し、アセトアルデヒド 5 ml を加えて再度水素雰囲気下、室温で 1 晩攪拌した。

触媒を濾去した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトにより精製し、標題化合物 240 mg (73%) を得た。

$[\alpha]_D = -84.9^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.75 \sim 1.08$  (30 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu), CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N),  $1.31 \sim 1.77$  (18 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH (MeLeu), CH<sub>3</sub>(Lac)),  $1.92$  (2 H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O),  $2.49 \sim 3.15$  (22 H, m, NMe (MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac), CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O),  $3.98$  (2 H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O),  $4.44 \sim 5.68$  (8 H, m,  $\alpha$ -CH),  $6.78 \sim 6.84$  (2 H, m, aromatic ((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac)),  $7.10 \sim 7.31$
- 10  $(7 \text{ H, m, aromatic(PhLac, (C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{Cbz})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O) PhLac))}$
- 15

MS (FAB) : 1079 (M+1)

実施例 16. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((S)-pyrrolidinyl-2-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物

20 コード番号 : PF1022-302 物質)

1) N-Boc-(S)-pyrrolidine-2-methanol の合成

(s)-pyrrolidine-2-methanol 0.99 ml を H<sub>2</sub>O 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 4.20 ml と DiBoc 試薬 2.40 g とを加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液

を濃縮した後、酢酸エチルを加え、5%クエン酸水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 1.625 g (80.8%) を得た。

5 2) Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(N-Boc-(S)-pyrrolidinyl-2-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] の合成

前項で得た N-Boc-(S)-pyrrolidine-2-methanol 522 mg を THF 5 ml に溶解し、DEAD 16 ml とトリフェニルホフィン 271 mg とを加えて 30 分攪拌した後、P  
10 F1022E 物質 500 mg を加えて、室温で一晩攪拌した。さらに、DEAD 0.16 ml とトリフェニルホスフィン 271 mg とを加え、室温で十日間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルと水とで分液した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を留去した。残渣をシリカ  
15 ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、386 mg (64.8%) の表題化合物を得た。

3) Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((S)-pyrrolidinyl-2-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] の合成

前項で得た Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(N-Boc-(S)-pyrr  
20 olidinyl-2-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

386 mg を塩化メチレン 4 ml に溶解し、TFA 0.4 ml を氷冷下加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルと水とを加えて分液し、さらに有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒



を留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 182 mg (51%) を得た。

$[\alpha]_D = -80.0^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.80 \sim 1.05$  (24 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.36 ~ 2.01 (22 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu),  $\gamma$ -CH (MeLeu), pyrrolidiny-H), 2.75 ~ 3.15 (19 H, m, N-Me (MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac), pyrrolidiny-H), 3.65 ~ 3.71, 3.97, 4.44, 5.09, 5.31 ~ 5.67 (11 H, m,  $\alpha$ -CH (MeLeu, Lac, PhLac), OCH<sub>2</sub>, NH), 6.81 ~ 6.85 (2 H, m, aromatic), 7.12 ~ 7.27 (7 H, m, aromatic)  
MS (FAB) : 1048 (M+1)

実施例 17. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(imidazolyl-4-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (PF1022-304 物質)

1) N-Boc-4-(hydroxymethyl)-imidazole の合成

4-(Hydroxymethyl)-imidazole 塩酸塩 955 mg を 1,4-ジオキサン 10 ml と水 10 ml との混液に溶解し、トリエチルアミン 3.1 ml と DiBoc 試薬 1.86 g とを加えて室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと 5% クエン酸とで分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 56

0 mg (39.8%) を得た。

2) Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(N-Boc-imidazolyl-4-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] の合成

PF 1022E 物質 200 mg を THF 2 ml に溶解し、  
5 DEAD 65  $\mu$  l、トリフェニルフォスフィン 108 mg  
および N-Boc-4-(hydroxymethyl)-imidazole 205 mg を  
加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エ  
チルを加えて不溶物を濾去して水洗し、無水硫酸マグネ  
シウムで脱水した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲ  
10 ルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物  
110 mg (46.3%) を得た。

3) Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(imidazolyl-4-methoxy)  
PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] の合成

前項で得た Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(N-Boc-imidazol  
15 yl-4-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 110 mg  
を塩化メチレン 1 ml に溶解し、TFA 0.1 ml を氷冷下  
加えて室温で 1.5 時間攪拌して脱保護した。反応液を  
濃縮し、酢酸エチルと飽和重曹水とを加えて分液し、有  
機層を無水硫酸マグネシウムで脱水して溶媒を留去した。  
20 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製  
し、実施例 17 の標題化合物 61.4 mg (61.2%) を  
得た。

$[\alpha]_D = -80.0^\circ$  ( $c = 0.17$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.82 \sim 1.05$  (24 H,

m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu), 1.26 ~ 1.78 (18 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu),  $\gamma$ -CH(MeLeu)), 2.72 ~ 3.16 (16 H, m, N-Me(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac), 5.03 (2 H, s, OCH<sub>2</sub>), 4.48, 5.06, 5.34 ~ 5.70 (8 H, m,  $\alpha$ -H(MeLeu, Lac, PhLac), 6.88 ~ 6.94 (2 H, m, aromatic), 7.10 ~ 7.27 (7 H, m, aromatic)  
MS (FAB) : 1045 (M+1)

実施例 18. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>NSCCH<sub>2</sub>O)PhLac  
10 -MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

実施例 4 で得た Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(NCCH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 2.07 g とジチオリン酸 O, O'-ジエチル 3.0 ml とを水 0.35 ml、クロロホルム 2 ml およびトルエン 2 ml との混液中で 30 分間加熱環流  
15 した。室温まで放冷し、酢酸エチル 100 ml で希釈した後、水 50 ml 続いて飽和重曹水 50 ml で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-酢酸エチル = 5 : 1 ~ 1 : 1）により精製  
20 し、標題化合物 1.67 g を白色粉末として得た。

実施例 19. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(2-imidazolylmethoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (PF 1022-305 物質)

実施例 18 で得られた Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>NCS

CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 403 mgをアセ  
 トン 20 mlに溶解し、ヨウ化メチル 0.25 mlを加えて  
 30℃で2日間攪拌した。そのまま濃縮し、残渣をベン  
 ゼン 4 mlに溶解し、アミノアセトアルデヒドジメチルア  
 5 セタール 40 μlを加えて80℃で90分間攪拌した。  
 さらに反応液に6N-塩酸 4 mlを加え、100℃で1時  
 間攪拌した。室温まで放冷し、酢酸エチル 50 mlで希釈  
 した後、2N-NaOH 10 mlと飽和重曹水 30 mlとの  
 混液次いで飽和食塩水 30 mlで順次洗い、無水硫酸ナト  
 10 リウムで乾燥して、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣  
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム  
 -メタノール = 100 : 1 ~ 30 : 1でグラジエント展  
 開）により精製し、標題化合物 231 mgを白色粉末とし  
 て得た。

15  $[\alpha]_D = -94.2^\circ$  ( $c = 0.12$ , MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.71 \sim 1.06$  (27  
 H, m), 1.18 ~ 1.82 (15 H, m), 2.7 ~ 3.22  
 (16 H, m), 4.46 (1 H, m), 5.0 ~ 5.72  
 (9 H, m), 6.85 ~ 6.94 (2 H, m), 7.07  
 20 (2 H, s), 7.1 ~ 7.34 (7 H, m), 10.2  
 (1 H, bs)

MS (FAB) : 1045 (M + 1)

実施例 20. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(2-thiazolylmeth  
 oxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号

: P F 1 0 2 2 - 3 0 6 物質)

実施例 1 8 で得られた Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>NCS  
CH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 2 8 0 mg をトルエ  
ン 1 . 5 ml に溶解し、ブromoアセトアルデヒドジエチル  
5 アセタール 0 . 5 ml と濃硫酸 2 滴とを加えて 9 0 °C で 3  
0 分間攪拌した。室温まで放冷し、酢酸エチル 3 0 ml で  
希釈した後、飽和重曹水 2 0 ml で洗浄し、無水硫酸ナト  
リウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル  
ム-酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) により精製し、標題  
10 化合物 8 6 . 9 mg を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -101.7^\circ$  (c = 0.11, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.74 ~ 1.08  
(27 H, m), 1.18 ~ 1.86 (15 H, m), 2.7  
15 ~ 3.22 (16 H, m), 4.47 (1 H, m), 5.02  
~ 5.72 (9 H, m), 6.88 ~ 6.98 (2 H, m),  
7.14 ~ 7.34 (7 H, m), 7.37 (1 H, d, J =  
3.2 Hz), 7.80 (1 H, d, J = 3.2 Hz)

MS (FAB) : 1062 (M + 1)

20 実施例 2 1 . Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-methyl-1,  
2,4-oxadiazolyl)-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-Ph  
Lac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 0 9 物質)

P F 1 0 2 2 E 物質 3 0 0 mg をアセトン 9 ml に溶解  
し、炭酸カリウム 2 1 4 mg, ヨウ化ナトリウム 2 3 2 mg

および3-Chloromethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazole  
268 mgを加え、40℃で8時間攪拌した。溶媒を留去  
し、酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層を硫酸マ  
グネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリ  
5 カゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物2  
60 mg (79%)を得た。

$[\alpha]_D = -89.6^\circ$  ( $c = 0.28$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.83 \sim 1.04$  (24 H,  
m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.26 ~ 1.76

10 (18 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu),  
 $\gamma$ -CH (MeLeu)), 2.67 (3 H, s, 5-Me  
(oxazolyl)), 2.72 ~ 3.13 (16 H, m, N-Me  
(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)), 4.50 ~ 5.67 (8 H,  
m,  $\alpha$ -CH (MeLeu, Lac, PhLac)), 6.93 ~ 6.95  
15 (2 H, m, aromatic), 7.16 ~ 7.26 (7 H, m,  
aromatic)

MS (FAB) : 1061 ( $M+1$ )

実施例 22. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-isobutyl-  
1,2,4-oxadiazolyl)methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-Ph  
20 Lac] (化合物コード番号 : PF1022-310物質)

PF1022E物質 509 mgをDMF 4 mlとアセト  
ン 13 mlとの混液に溶解し、3-クロロメチル-5-イ  
ソブチル-1,2,4-オキサジアゾール 512 mgと炭  
酸セシウム 522 mgとを加えて室温で5日間攪拌した。

酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層をさらに水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、標題化合物 465 mg (81%) を得た。

5  $[\alpha]_D = -88.2^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.82 \sim 1.04$  (30H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu),  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>(Lac), CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(isobutyl)), 1.35 ~ 1.90 (20H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH(MeLeu), CH<sub>3</sub>(Lac),

10 CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(isobutyl)), 2.63 ~ 3.15 (18H, m, NMe(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac, 3-(5-isobutyl-1,2,4-oxadiazolylmethoxy)PhLac), 4.40 ~ 5.67 (8H, m,  $\alpha$ -CH), 6.90 ~ 6.96 (2H, m, aromatic (3-(5-isobutyl-1,2,4-oxadiazolylmethoxy)PhLac), 7.14 ~ 7.28 (7H, m, aromatic (PhLac, 3-(5-isobutyl-1,2,4-oxadiazolylmethoxy)PhLac)

MS (FAB) : 1103 (M+1)

実施例 23. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-(2,6-difluorophenyl)-1,2,4-oxadiazolyl)methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: PF1022-311物質)

PF1022E物質 250 mg、炭酸カリウム 108 mg、ヨウ化ナトリウム 47.0 mg、塩化 3-(5-(2,

6-ジフルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾ  
 リルメチル 210 mgおよびアセトン 5 mlの混合物を室温  
 で2日間攪拌した。酢酸エチル 50 mlで希釈し、2N-  
 塩酸 1 mlを含む水 30 ml、飽和食塩水 30 mlで順次洗い、  
 5 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。  
 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (クロロホルム-酢酸エチル=8:1)により精製し、  
 標題化合物 270 mgを白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -88.4^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

10  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.75 \sim 1.1$  (27 H, m), 1.2 ~ 1.82 (15 H, m), 2.7 ~ 3.22 (16 H, m), 4.48 (1 H, m), 5.06 ~ 5.74 (9 H, m), 6.95 ~ 7.38 (11 H, m), 7.59 (1 H, t,  $J = 5.9, 8.2$  Hz)

15 MS (FAB): 1159 ( $M+1$ )

実施例 24. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(furfuryloxy)Ph  
 Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: P  
 F 1022-312物質)

P F 1022 E物質 306 mgをTHF 6 mlに溶解し、  
 20 氷冷下トリフェニルホスフィン 83.2 mg、DEAD  
 0.049 ml、フルフリルアルコール 0.027 mlを加  
 え室温で2.5時間攪拌した後、再度氷冷下、それぞれ  
 同量のトリフェニルホスフィン、DEAD、フルフリル  
 アルコールを加えて、さらに室温で2時間攪拌した。反



応液にイソプロピルエーテルと酢酸エチルを加え、析出したトリフェニルホスフィンオキシドを濾去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相ODSを用いた分取用液体クロマトグラフィで精製し、標題化合物168mg  
5 (50.6%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -92.6^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.80 \sim 1.05$  (m, 27  
H, (27H, m,  $\delta = \text{CH}_3(\text{Leu})$ ,  $\beta - \text{CH}_3(\text{Lac})$ ),  
1.39 (3H, m,  $\beta - \text{CH}_3(\text{Lac})$ ), 1.47 ~ 1.76  
10 (12H, m,  $\beta - \text{CH}_2$ ,  $\gamma - \text{CH}(\text{Leu})$ ), 2.73  
~ 3.02 (12H, m, NMe), 3.055 ~ 3.15  
(4H, m,  $\beta - \text{CH}_2(\text{PhLac})$ ), 4.47 ~ 5.68 (8H,  
m,  $\alpha - \text{CH}$ ), 4.97 (2H, s,  $\text{OCH}_2(\text{furfuryl})$ ),  
6.40 (2H, m,  $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}(\text{furfuryl})$ ),  
15 6.89, 7.15 (each 2H, each d, each  $J = 0.77$ ,  
aromatic (furfuryloxyPhLac)), 7.27 (5H, m,  
aromatic (PhLac)), 7.44 (1H, d,  $J = 0.14$ ,  
 $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$ )

MS (FAB): 1045 ( $M + 1$ )

20 実施例25. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(tetrahydrofurfuryloxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: PF1022-313物質)

PF1022E物質 202mgをTHF 4mlに溶解し、氷冷下トリフェニルホスフィン 164mg、DEAD

0.097 ml および テトラヒドロフルフリルアルコール  
0.12 ml を加え、室温で 94 時間攪拌した後、さらに  
50℃で 23 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエー  
テルと酢酸エチルとを加え、析出したトリフェニルホス  
5 フィンオキシドを濾去した後、溶媒を減圧下留去した。  
残渣を逆相 ODS を用いる分取用液体クロマトグラフィ  
で精製し、標題化合物 110 mg (45.6%) を白色粉  
末として得た。

$[\alpha]_D = -96.0^\circ$  ( $c = 0.10$ , MeOH)

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.80 \sim 1.04$  (m, 27  
H, (27 H, m,  $\delta = \text{CH}_3(\text{Leu})$ ,  $\beta - \text{CH}_3(\text{Lac})$ ),  
1.39 (3 H, m,  $\beta - \text{CH}_3(\text{Lac})$ ), 1.26 ~ 2.14  
(14 H, m,  $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (tetrahydrofuru  
furyl),  $\beta - \text{CH}_2$ ,  $\gamma - \text{CH}(\text{Leu})$ ), 2.73 ~ 2.82  
15 (12 H, m, NMe), 3.01 ~ 4.33 (11 H,  
m,  $\beta - \text{CH}_2(\text{PhLac}$ , tetrahydrofurfuryloxyPhLac),  
OCH<sub>2</sub>,  $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (tetrahydrofurfuryl)),  
4.47 ~ 5.68 (8 H, m,  $\alpha - \text{CH}$ ), 6.83,  
7.12 (each 2 H, each d, each  $J = 0.77$ ,  
20 aromatic (tetrahydrofurfuryloxyPhLac)), 7.27 (5  
H, m, aromatic (PhLac))

MS (FAB): 1049 ( $M + 1$ )

実施例 26. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(2-picolyl oxy)  
PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号:

P F 1 0 2 2 - 3 1 4 物質)

P F 1 0 2 2 E 物質 2 0 0 mg をアセトン 4 ml に溶解し、炭酸セシウム 1 6 9 mg、塩化 2 - ピコリル 5 3 2 mg のジメチルホルムアミド (9 ml) 溶液、ヨウ化ナトリウム 3 0 mg を加え 5 時間還流した後、さらに室温で 1 5 . 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 2 0 ml を加え、水、5 % 硫酸水素カリウム水溶液、7 % 塩化ナトリウム水溶液各 2 0 ml で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n - ヘキサン - 酢酸エチル 3 : 2 ~ 2 : 1) にて精製し、標題化合物 1 6 7 mg (7 6 . 5 %) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -87.2^\circ$  (c = 0.11, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.80 ~ 1.04 (27 H, m,  $\delta$  = CH<sub>3</sub>(Leu),  $\beta$  - CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.38 (3 H, m,  $\beta$  - CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.47 ~ 1.76 (12 H, m,  $\beta$  - CH<sub>2</sub>,  $\gamma$  - CH (Leu)), 2.72 ~ 3.01 (12 H, m, NMe), 3.05 ~ 3.16 (4 H, m,  $\beta$  - CH<sub>2</sub> (PhLac)), 4.45 ~ 5.67 (8 H, m,  $\alpha$  - CH), 5.17 (2 H, s, OCH<sub>2</sub>(2-picolyl oxy)), 6.91, 7.16 (each 2 H, each d, each J = 0.84, aromatic((2-picolyl oxy) PhLac)), 7.25 (6 H, m, aromatic (PhLac, 2-picolyl)), 7.51 (1 H, d, J = 0.76, aromatic (2-picolyl)), 7.70 (1 H,

t,  $J = 0.76$ , aromatic(2-picolyl)),  $8.60$  (d, 1 H,  $J = 0.46$ , aromatic (2-picolyl))

MS (FAB) :  $1056$  ( $M + 1$ )

実施例 27. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-picolylloxy)  
5 PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 :  
PF1022-315 物質)

塩化 3-ピコリル塩酸塩  $1.0$  g を塩化メチレン  $30$  ml と飽和重曹水  $30$  ml との混液に加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。  
10 た。残渣に PF1022E 物質  $501$  mg、炭酸セシウム  $676$  mg、ヨウ化ナトリウム  $77.5$  mg、アセトン  $8$  ml および DMF  $4$  ml を加え、 $75^{\circ}\text{C}$  で  $18$  時間さらに  
 $90^{\circ}\text{C}$  で  $4.5$  時間攪拌した。室温に戻し、酢酸エチル  $50$  ml で希釈した後、水  $40$  ml、 $0.1$  N 塩酸  $40$  ml、  
15 飽和食塩水  $40$  ml で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル =  $1 : 1 \sim$  酢酸エチル) により精製し、 $137$  mg の目的物を得た。

20  $[\alpha]_D = -84.9^{\circ}$  ( $c = 0.12$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.72 \sim 1.08$  ( $27$  H, m),  $1.2 \sim 1.86$  ( $15$  H, m),  $2.7 \sim 3.22$  ( $16$  H, m),  $4.48$  ( $1$  H, m),  $5.0 \sim 5.73$  ( $9$  H, m),  $6.86 \sim 6.94$  ( $2$  H, m),  $7.14 \sim$

7.36 (10H, m), 7.76 (1H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ),  
8.59 (1H, d,  $J = 3.7 \text{ Hz}$ ), 8.68 (1H, s)  
MS (FAB) : 1056 ( $M + 1$ )

実施例 28. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(4-picolylloxy)  
5 PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 :  
PF1022-316 物質)

塩化4-ピコリル塩酸塩 775 mg を塩化メチレン 30  
ml と飽和重曹水 30 ml との混液に加えて分液し、有機層  
を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮し  
10 た。残渣に PF1022E 物質 251 mg、炭酸セシウム  
220 mg、ヨウ化ナトリウム 38.1 mg、アセトン 1  
5 ml および DMF 5 ml を加えて 80℃ で 8.5 時間さら  
に室温で一夜攪拌した。酢酸エチル 50 ml で希釈して飽  
和重曹水 50 ml、0.2 N 塩酸 40 ml、飽和食塩水 40  
15 ml で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒  
を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1 ~  
酢酸エチル) により精製し、標題化合物 70.4 mg を白  
色粉末として得た。

20  $[\alpha]_D = -84.4^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.76 \sim 1.06$  (27  
H, m), 1.2 ~ 1.82 (15H, m), 2.72 ~  
3.22 (16H, m), 4.48 (1H, m), 5.02 ~  
5.72 (9H, m), 6.84 ~ 6.93 (2H, m),

7.12 ~ 7.35 (7 H, m), 7.35 (2 H, d, J = 5.4 Hz), 8.62 (2 H, d, J = 5.4 Hz)

MS (FAB) : 1056 (M)

実施例 29. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(6-chloro-3-picolyl-  
5 oxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : PF1022-317 物質)

PF1022E 物質 178 mg を DMF 1.5 ml とアセトン 5 ml との混液に溶解し、2-クロロ-4-クロロメチル-ピリジン 97 mg と炭酸セシウム 194 mg とを加えて加熱還流下 4 時間攪拌した。酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層をさらに水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、標題化合物 162 mg (76%) を得た。

15  $[\alpha]_D = -91.1^\circ$  (c = 0.09, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.72 ~ 1.07 (27 H, m,  $\delta$  = CH<sub>3</sub>(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.23 ~ 1.81 (15 H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH (MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)), 2.48 ~ 3.17 (16 H, m, NMe (MeLeu), OCH<sub>2</sub>(picolyl),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac, (6-chloro-3-picolyl-  
20 oxy)PhLac), 4.45 ~ 5.69 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 6.78 ~ 6.84 (2 H, m, aromatic ((6-chloro-3-picolyl-oxy) PhLac)), 7.10 ~ 7.31 (7 H, m, aromatic(PhLac, (6-chloro-3-picolyl-ox

y) PhLac) , 8.38 (1 H, m, H-2 (picoly)),  
8.40 (2 H, dd, H-4, 5 (picoly))

実施例 30. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(2-(1N-methyl-1,  
4,5,6-tetrahydropyrimidyl)methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-  
5 MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: P.F 1022-31  
8 物質)

Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>NCSCH<sub>2</sub>O)PhLac-MeLeu-Lac-  
-MeLeu-PhLac] 403 mgをアセトン20 mlに溶解し、ヨ  
ウ化メチル0.25 mlを加えて30℃で24時間、さら  
10 に40℃で1日間攪拌した。そのまま濃縮し、得られた  
残渣をベンゼン8 mlに溶解し、N-メチルー1,3-ブ  
ロパンジアミン41 μlと10%塩化水素メタノール溶  
液0.15 mlとを加えて室温で1日間攪拌した。さらに  
エタノール5 mlを加えて80℃で1時間攪拌した。室温  
15 に戻し、酢酸エチル50 mlで希釈した後、飽和重曹水3  
0 ml、飽和食塩水30 mlで順次洗い、無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-  
メタノール=30:1~10:1)により精製し、13  
20 3 mgの目的物を得た。

$[\alpha]_D = -72.1^\circ$  (c = 0.10, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 0.7~2.0 (46 H,  
m), 2.76~3.60 (23 H, m), 4.47 (1 H,  
m), 5.0~5.72 (9 H, m), 7.10~7.36

( 9 H , m )

M S ( F A B ) : 1 0 7 5 ( M + 1 )

実施例 3 1 . Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-isopropyl  
-1,2,4-oxadiazolyl)-methoxy)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-  
5 PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0 2 2 - 3 4 1 物  
質)

P F 1 0 2 2 E 物質 3 0 0 mg をアセトン 6 ml に溶解  
し、炭酸カリウム 2 1 5 mg, ヨウ化ナトリウム 2 3 3 mg  
および 3-Chloromethyl-5-isopropyl-1,2,4-oxadiazole  
10 2 5 0 mg を加え、4 0 °C で 3 0 時間攪拌した。溶媒を留  
去し、酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層を硫酸  
マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシ  
リカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物  
2 4 1 mg ( 7 1 % ) を得た。

15 [  $\alpha$  ]<sub>D</sub> = - 8 8 . 8 ° ( c = 0 . 1 2 , M e O H )

N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) :  $\delta$  = 0 . 8 3 ~ 1 . 0 4 ( 2 4 H ,  
m ,  $\delta$  - C H <sub>3</sub> (MeLeu)), 1 . 4 3 ( 6 H , d , J = 7 . 0 ,  
C H <sub>3</sub> (isopropyl)), 1 . 3 6 ~ 1 . 7 6 ( 1 8 H , m ,  
 $\beta$  - C H <sub>3</sub> (Lac),  $\beta$  - C H <sub>2</sub> (MeLeu),  $\gamma$  - C H (MeLeu)),  
20 2 . 7 2 ~ 3 . 3 1 ( 1 6 H , m , N - M e (MeLeu),  $\beta$   
- C H <sub>2</sub> (PhLac)), 3 . 2 6 ( 1 H , m , C H (isopropyl)),  
4 . 5 0 ~ 5 . 6 7 ( 8 H , m ,  $\alpha$  - C H (MeLeu, Lac, Ph  
Lac), 5 . 1 2 ( 2 H , s , O C H <sub>2</sub> ) , 6 . 9 3 ~ 6 . 9 6  
( 2 H , m , aromatic ) , 7 . 1 5 ~ 7 . 2 9 ( 7 H , m ,



aromatic)

MS (FAB) : 1089 (M + 1)

実施例 32. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-cyclohexyl)-1,2,4-oxadiazolyl)-methoxy]PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : PF1022-343 物質)

PF1022E 物質 300 mg をアセトン 6 ml に溶解し、炭酸カリウム 214 mg, ヨウ化ナトリウム 233 mg および 3-Chloromethyl-5-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazole 312 mg を加え、40℃で20時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 260 mg (74%) を得た。

15  $[\alpha]_D = -81.0^\circ$  (c = 0.11, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.83 ~ 1.05 (24 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub> (MeLeu)), 1.26 ~ 2.13 (28 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub> (Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub> (MeLeu),  $\gamma$ -CH (MeLeu), (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (cyclohexyl)), 2.72 ~ 3.15 (17 H, 20 m, N-Me (MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub> (PhLac), CH (cyclohexyl)), 4.50 ~ 5.67 (8 H, m,  $\alpha$ -CH (MeLeu, Lac, PhLac), 5.12 (2 H, s, OCH<sub>2</sub>), 6.93 ~ 6.96 (2 H, m, aromatic), 7.15 ~ 7.29 (7 H, m, aromatic)

MS (FAB) : 1129 (M + 1)

実施例 33. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(NCCH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub>

PF1022H物質 201 mg、炭酸カリウム 144 mg、ブromoアセトニトリル 0.15 mlおよびアセトン 5 mlの混合物を室温で2.5時間攪拌した。酢酸エチル 25 mlで希釈し、2N塩酸 2 mlを含む水 10 mlで洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 1) により精製し、標題化合物 210 mgを白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ = 0.78 ~ 1.06 (27 H, m), 1.1 ~ 1.9 (15 H, m), 2.78 ~ 3.22 (16 H, m), 4.94 (1 H, m), 5.13 ~ 5.83 (7 H, m), 6.95 ~ 7.04 (4 H, m), 7.25 ~ 7.35 (4 H, m)

実施例 34. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(BocNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub>

実施例 33 で得た Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(NCCH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub> 9.5 g をエタノール 100 ml に溶解し、10 % Pd 炭素 1.0 g と濃塩酸 1.5 ml とを加え、Parr 還元装置を用いて中圧水素下 15 時間反応した (シアノ基の還元によるアミノ基の形成)。触媒を濾去した後、溶媒を留去し、残渣をジオキサン 200 ml と水 200 ml との混液に溶解し、DiBoc試薬 (Di-t-butyl-di-carboxy

- late) 15 g とトリエチルアミン 6 ml とを加えて室温で 15 時間攪拌した。酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層をさらに水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィに
- 5 より精製し、標題化合物 3.67 g (34%) を得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.79 ~ 1.04 (27 H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac), 1.31 ~ 1.77 (33 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac), BocNH), 2.73 ~ 3.08 (16 H, m, NMe(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>((BocNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac), 3.51 (2 H, m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.97 (2 H, t, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.44 ~ 5.68 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 6.78 ~ 6.84 (4 H, m, aromatic), 7.10 ~ 7.31 (4 H, m, aromatic)
- 10  
15 実施例 35. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(CbzNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub>

実施例 33 で得た Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(NCCH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub> 2.02 g をエタノール 50 ml に溶解し、濃塩酸 0.5 ml と 10% パラジウム炭素 204 mg とを加えて、Parr 還元装置 (45 psi) での接触還元を一晩継続した。触媒を濾去し、クロロホルム 100 ml と飽和重曹水 50 ml を加えて分液し、さらに水層をクロロホルム 50 ml で再抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮乾固した。

20

得られた粗遊離アミノ体 2.21 g を塩化メチレン 50 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0.8 ml、塩化ベンジルオキシカルボニル 0.7 ml を加え、同温で 2 時間半撹拌した。クロロホルム 50 ml で希釈した後、10 % 食塩水 50 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン = 1 : 2 ~ 2 : 1）により精製し、標題化合物 693 mg を白色粉末として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 0.75 \sim 1.05$  (27 H, m), 1.38 (3 H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 1.3 ~ 2.0 (12 H, m), 2.81, 2.87, 2.90, 2.99 (each 3 H, each s), 2.9 ~ 3.2 (4 H, m), 3.49 (4 H, t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ ), 3.99 (4 H, t,  $J = 5.5$   
15  $\text{Hz}$ ), 4.75 (1 H, dd,  $J = 4.6, 10.8 \text{ Hz}$ ), 5.07 (4 H, s), 5.1 ~ 5.8 (7 H, m), 6.87 (4 H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.19 (4 H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.2 ~ 7.4 (10 H, m)

MS (SIMS) : 1335 ( $M + 1$ )

20 実施例 36. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: PF1022-262 物質)

実施例 35 で得た Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(CbzNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) PhLac]<sub>2</sub> 300 mg をエタノール 5 ml に溶解し、1

N塩酸 0.66 mlと10% Pd-C 30 mgとを加え、常圧水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。37%ホルマリン 0.71 mlを加えた後一晩攪拌し、さらに37%ホルマリン 3.6 mlを加えて室温で一晩攪拌した。触媒を5 濾去した後、溶媒を留去し、酢酸エチルと飽和重曹水とを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水して溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 118 mg (48%) を得た。

10  $[\alpha]_D = -83.3^\circ$  ( $c = 0.21$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.80 \sim 1.05$  (24 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)),  $1.26 \sim 2.02$  (30 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu),  $\gamma$ -CH(MeLeu), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N),  $2.74 \sim 3.06$  (20 H, m,

15 N-Me(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac), OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4.50, 5.04 ~ 5.65 (8 H, m,  $\alpha$ -H(MeLeu, Lac, PhLac), 6.78 ~ 6.90 (2 H, m, aromatic), 7.16 ~ 7.18 (7 H, m, aromatic)

MS (SIMS) : 1123 (M+1)

20 実施例 37. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : PF1022-263 物質)

Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(CbzNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub>

312.1 mgと10%パラジウム炭素 33.7 mgとを水素

5 雰囲気下、2 N 塩酸 0.3 ml を含むエタノール 5 ml 中で  
 5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、90%アセトアルデ  
 ヒド 6 ml を滴下して、再び同還元条件下、徐々に室温ま  
 で昇温しながら一夜攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減  
 5 圧濃縮した。得られた残渣を分取用 TLC (クロロホル  
 ム-メタノール = 20 : 1) により精製し、標題化合物  
 204 mg を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -88.0^\circ$  ( $c = 0.22$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0.78 \sim 1.10$  (39  
 10 H, m),  $1.2 \sim 1.84$  (15 H, m),  $2.64$  (8 H,  
 q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ),  $2.7 \sim 3.14$  (20 H, m),  
 $4.01$  (4 H, t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ ),  $4.47$  (1 H, m),  
 $5.08$  (1 H, q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ),  $5.17$  (1 H, dd,  
 $J = 5.4, 9.7 \text{ Hz}$ ),  $5.28 \sim 5.68$  (5 H, m),  
 15  $6.81$  (4 H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ),  $7.13$  (4 H, d,  
 $J = 8.5 \text{ Hz}$ )

MS (SIMS) : 1179 ( $M + 1$ )

実施例 38. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)Ph  
 Lac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : PF1022-266 物質)

20 Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(CbzNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)PhLac]<sub>2</sub>

290 mg を 10%パラジウムカーボン 30 mg 存在下、水  
 素雰囲気下、2 N 塩酸 0.3 ml を含むエタノール 5 ml 中  
 で 2.5 時間攪拌した。触媒を濾去し濾液を減圧濃縮し、  
 残渣に炭酸カリウム 180 mg、ヨウ化ナトリウム 40 mg、

ビスーブロモエチルエーテル 0.07 ml を加え、DMF 5 ml 中 80 °C で 5 時間 攪拌 した。室温 に 戻 し、水 30 ml を加え、クロロホルムで 2 回 (50 ml 次いで 20 ml) 抽出した。クロロホルム層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール = 20 : 1) により精製し、標題化合物 181 mg のを白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -84.3^\circ$  ( $c = 0.19$ , MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.70 \sim 1.10$  (27 H, m), 1.2 ~ 2.0 (15 H, m), 2.57 (8 H, t,  $J = 4.5$  Hz), 2.7 ~ 3.15 (20 H, m), 3.73 (8 H, t,  $J = 4.5$  Hz), 4.07 (4 H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.47 (1 H, m), 5.07 (1 H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.18 (1 H, dd,  $J = 5.5$ , 10.0 Hz), 5.30 ~ 5.66 (5 H, m), 6.81 (4 H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.14 (4 H, d,  $J = 8.4$  Hz)

MS (SIMS) : 1207 ( $M + 1$ )

20 実施例 39. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-isobutyl-1,2,4-oxadiazolyl)methoxy)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : PF1022-330 物質)

PF1022H 物質 500 mg をアセトン 10 ml と DMF 1 ml との混液に溶解し、炭酸カリウム 352 mg、

3-クロロメチル-5-イソブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール 442 mgおよびヨウ化ナトリウム 382 mgを加え室温で24時間、次いで50℃にて31時間反応させた。反応液に酢酸エチル 50 mlと水 50 mlとを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（クロロホルム-酢酸エチル=2:1~1:1）にて精製し、標題化合物 467 mg (72.8%) を白色粉末として得た。

- 10  $[\alpha]_D = -78.1^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.80 \sim 1.05$  (33 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac), CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(isobutyl)), 1.36 ~ 1.41 (9 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac), CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(isobutyl)),  
 15 1.49 ~ 2.01 (16 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH(MeLeu), CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(isobutyl)), 2.63 ~ 3.03 (12 H, m, NMe), 4.45 ~ 5.62 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 5.13 (4 H, s, OCH<sub>2</sub>), 6.93, 7.16 (each 2 H, each d, each J =  
 20 0.77, aromatic), 6.94, 7.17 (each 2 H, each d, each J = 0.67, aromatic)  
 MS (FAB) : 1257 (M+1)

実施例 40. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-(2,6-difluorophenyl)-1,2,4-oxadiazolyl)methoxy)PhLac]<sub>2</sub> (化



合物コード番号：PF1022-331物質)

PF1022H物質251mg、炭酸カリウム171mg、  
ヨウ化ナトリウム103mg、塩化3-(5-(2,6-  
ジフルオロフェニル))-1,2,4-オキサジアゾリ  
5 ルメチル358mgおよびアセトン6mlの混合物を室温で  
64時間攪拌した。酢酸エチル50mlで希釈し、2N塩  
酸1mlを含む水30ml、飽和食塩水30mlで順次洗い、  
無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。  
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
10 (クロロホルム-酢酸エチル=10:1~1:1)により  
精製し、311mgの目的物を得た。

$[\alpha]_D = -84.4^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.70 \sim 1.08$  (27  
H, m), 1.2 ~ 1.84 (15 H, m), 2.7 ~ 3.2  
15 (16 H, m), 4.48 (1 H, m), 5.02 ~ 5.72  
(11 H, m), 6.86 ~ 7.36 (12 H, m), 7.58  
(2 H, t t,  $J = 5.9, 8.2$  Hz)

MS (FAB) : 1369 ( $M+1$ )

実施例41. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(tetrahydrofurf  
20 uryloxy)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号：PF1022-  
333物質)

PF1022H物質150mgをTHF3mlに溶解し、  
氷冷下にてテトラヒドロフルフリルアルコール0.15  
ml、トリフェニルホスフィン281mgおよびDEAD

0.17 mlを加えて室温で3.5時間、50℃で3時間さらに室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加えてトリフェニルホスフィンオキシドを析出させてこれを濾去した後、溶媒を減圧留去した。残渣を逆相ODSを用いた分取用液体クロマトグラフィにて精製し標題化合物 62 mg (35.3%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -91.6^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.80 \sim 1.46$  (27 H, m,  $\delta = \text{CH}_3(\text{Leu})$ ,  $\beta - \text{CH}_3(\text{Lac})$ ), 1.35 ~ 1.46 (3 H, m,  $\beta - \text{CH}_3(\text{Lac})$ ), 1.49 ~ 2.11 (16 H, m, tetrahydrofurfuryl-4-CH<sub>2</sub>,  $\beta - \text{CH}_2$ ,  $\gamma - \text{CH}(\text{Leu})$ ), 2.73 ~ 3.02 (12 H, m, NMe), 3.04 ~ 3.08 (4 H, m,  $\beta - \text{CH}_2$  (tetrahydrofurfuryloxy)PhLac)), 3.79 ~ 4.32 (14 H, m, tetrahydrofurfuryl-2,3,5-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH (tetrahydrofurfuryl)), 4.67 ~ 5.65 (8 H, m,  $\alpha - \text{CH}$ ), 6.83, 7.12 (each 2 H, each d, each J = 0.77, aromatic(tetrahydrofurfuryloxyPhLac)), 6.84, 7.13 (each 2 H, each d, each J = 0.67, aromatic (tetrahydrofurfuryloxyPhLac))

MS (FAB) : 1149 (M + 1)

実施例 42. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(2-picolylxy)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : PF1022-334物

質)

P F 1 0 2 2 H 物質 3 0 0 mg をアセトン 6 ml に溶解し、塩化 2 - ピコリルクロリド 7 8 7 mg の D M F ( 1 2 ml ) 溶液、炭酸セシウム 5 0 0 mg およびヨウ化ナトリウム 8 7 mg を加え 2 時間還流した後、さらに室温で 1 7 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 5 0 ml を加え、1 0 % 塩化ナトリウム水溶液、5 % 亜硫酸ナトリウム水溶液各 5 0 ml で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム  
10 クロマトグラフィ ( クロロホルム - 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 酢酸エチル ) にて精製し、標題化合物 1 7 5 mg ( 5 0 % ) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -82.6^\circ$  (  $c = 0.12$ , M e O H )

N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) :  $\delta = 0.80 \sim 0.96$  ( 2 4 H, m,  $\delta = C H_3$  ( Leu ) ), 1.02 ( 3 H, t,  $J = 1.4$ ,  $\beta - C H_3$  ( Lac ) ), 1.38 ( 3 H, m,  $\beta - C H_3$  ( Lac ) ), 1.50 ~ 1.83 ( 1 2 H, m,  $\beta - C H_2$ ,  $\gamma - C H$  ( Leu ) ), 2.73 ~ 3.01 ( 1 2 H, m, N M e ), 3.02 ~ 3.09 ( 4 H, m,  $\beta - C H_2$  ( PhLac ) ),  
20 4.45 ~ 5.65 ( 8 H, m,  $\alpha - C H$  ), 5.17 ( 4 H, s, O C H <sub>2</sub> ( 2 - picolyloxy ) ), 6.91, 7.15 ( each 4 H, each d, each  $J = 0.73$ , aromatic ( ( 2 - picolyloxy ) PhLac ), 7.21 ~ 7.27 ( 2 H, m, aromatic ( 2 - picolyl ) ), 7.47 ~ 7.52

(2 H, m, aromatic(2-Picolyl)), 7.68 ~ 7.77

(2 H, m, aromatic(2-Picolyl)), 8.59 ~ 8.61

(2 H, m, aromatic(2-Picolyl))

MS (FAB) : 1163 (M + 1)

- 5 実施例 43. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-isopropyl-1,2,4-oxadiazolyl)-methoxy)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : PF1022-345 物質)

PF1022H 物質 400 mg をアセトン 8 ml に溶解し、炭酸カリウム 563 mg, ヨウ化ナトリウム 611 mg  
 10 および 3-Chloromethyl-5-isopropyl-1,2,4-oxadiazole 655 mg を加え、40℃で48時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルと水とを加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー引き続き逆相ODSを用い  
 15 る分取用液体クロマトグラフィーにて精製し、標題化合物 137 mg (27.3%) を得た。

$[\alpha]_D = -88.6^\circ$  (c = 0.1, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.81 ~ 1.04 (24 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.43 (12 H, d, J =  
 20 7.0, CH<sub>3</sub>(isopropyl)), 1.35 ~ 1.75 (18 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu),  $\gamma$ -CH(MeLeu)),  
 2.72 ~ 3.08 (16 H, m, N-Me(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)), 3.26 (2 H, m, CH(isopropyl)),  
 4.50, 5.02 ~ 5.70 (8 H, m,  $\alpha$ -H(MeLeu,

Lac, PhLac), 5.11 (4 H, s, OCH<sub>2</sub>), 6.91  
~ 6.96 (2 H, m, aromatic), 7.15 ~ 7.19  
(7 H, m, aromatic)

MS (FAB) : 1229 (M + 1)

- 5 実施例 44. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(3-(5-cyclohexy  
l-1,2,4-oxadiazolyl)-methoxy)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード  
番号 : PF1022-347 物質)

PF1022H 物質 400 mg をアセトン 8 ml と DMF  
4 ml との混液に溶解し、炭酸カリウム 563 mg, ヨウ化  
10 ナトリウム 611 mg および 3-Chloromethyl-5-cyclohexy  
l-1,2,4-oxadiazole 818 mg を加え、40 °C で 48 時間  
攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルと水とを加えて分  
液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を  
留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー引き続  
15 き逆相 ODS を用いる分取用液体クロマトグラフィーに  
て精製し、標題化合物 135 mg (25%) を得た。

$[\alpha]_D = -62.7^\circ$  (c = 0.21, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.91 ~ 1.15 (24 H,  
m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.30 ~ 2.25 (38 H, m,  
20  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu),  $\gamma$ -CH(MeLeu),  
(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(cyclohexyl)), 2.50 ~ 3.25 (18 H,  
m, N-Me(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac), CH(cyclohe  
xyl)), 4.20, 4.50, 5.35 ~ 5.75 (8 H,  
m,  $\alpha$ -CH(MeLeu, Lac, PhLac), 5.12 (4 H, s,

OCH<sub>2</sub>) , 6.95 ~ 7.05 (2 H, m, aromatic),

7.23 ~ 7.27 (7 H, m, aromatic)

MS (FAB) : 1309 (M + 1)

実施例 45. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac-  
5 MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac] (化合物コード番号 : PF102  
2-242 物質)

(1) H-L-(O<sub>2</sub>N)PhLac-OHの合成

L-p-ニトロフェニルアラニン・1水和物 15.2  
g を水 230 ml、1, 4-ジオキサン 230 ml、酢酸  
10 230 mlの混液に溶解し、10℃以下にて亜硝酸ナトリウ  
ム 4.58 gの水溶液を30分毎に4回加え、同温で30  
分反応させた。1, 4-ジオキサンを減圧下留去した後、  
氷冷下 1 N塩酸でpHを1.0に調整し、酢酸エチル  
500 mlで抽出した。抽出液を20%食塩水 500 mlで  
15 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減  
圧留去した。

得られた残渣を90%メタノール水 150 mlに溶解し、  
氷冷下 2 N水酸化ナトリウム水溶液にてpHを12に調  
整し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷下 1 N塩酸  
20 にてpHを7.0に調整した後、溶媒を減圧留去した。  
残渣を水 300 mlに溶解し、氷冷下 1 N塩酸にてpHを  
2.0に調整した後、酢酸エチル 450 mlで抽出した。  
抽出液を10%塩化ナトリウム水溶液 450 mlで洗浄し、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、

標題化合物の粗生成物 10.7 g を黄色油状物として得た。これは精製せず、つぎの反応に用いた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  = 2.99 ~ 3.31 (2 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 4.39 (1 H, m,  $\alpha$ -CH),

5 7.84 (4 H, dd,  $J$  = 17.4, 9.0, aromatic)

(2) H-L-(O<sub>2</sub>N)PhLac-OMe の合成

H-L-(O<sub>2</sub>N)PhLac-OH 10.7 g を、メタノール 215 ml に溶解し、氷冷下にて塩化チオニル 7.4 ml を加え室温で 45 分反応させた。反応液を氷冷下にて 2 N 水酸化ナ  
10 トリウム水溶液で pH 7.0 に調整した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル 450 ml に溶解し、水 450 ml で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (トルエン-酢酸エチル = 6 : 1 (v/v))  
15 にて精製し、標題化合物 9.59 g (p-ニトロフェニルアラニンより 64.2%) を白色結晶として得た。

$[\alpha]_D = -6.79^\circ$  (c 0.22, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 2.97 (1 H, d,  $J$  = 0.5, OH), 3.16 (2 H, ddd,  $J$  = 0.4, 0.7, 1.4, 4.9,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 3.80 (3 H, s, COOMe), 4.49 (1 H, dt,  $J$  = 0.5, 0.7,  $\alpha$ -CH), 7.77 (4 H, dd,  $J$  = 0.8, 20.4, aromatic)

(3) H-L-(H<sub>2</sub>N)PhLac-OMeの合成

H-L-(O<sub>2</sub>N)PhLac-OMe 9.59 g を、窒素雰囲気下メタノール 192 ml に溶解し、10%パラジウム／炭素 960 mg と酢酸 0.2 ml とを加え、5 時間常圧にて水素還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧留去して標題化合物の粗生成物 8.37 g を白色結晶として得た。これは精製せず、次の反応に用いた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.93 (2H, ddd, J = 0.6, 0.7, 1.4, 3.9,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 3.27 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 3.74 (3H, s, COOMe), 4.37 (1H, dd, J = 0.4, 0.6,  $\alpha$ -CH), 6.79 (4H, dd, J = 0.8, 10.0, aromatic)

## (4) H-L-(NC)PhLac-OMeの合成

H-L-(H<sub>2</sub>N)PhLac-OMe 8.30 g を 1 N 塩酸 83 ml に溶解し、氷冷下にて亜硝酸ナトリウム 3.42 g の水溶液を滴下し、30 分間反応させてジアゾニウム塩化した後、10%炭酸カリウム水溶液で pH 6.5 に調整した。一方、塩化第一銅 8.86 g を水 35 ml に懸濁させ、氷冷下シアン化カリウム 11.36 g の水溶液を滴下し、3 時間反応させた。得られたシアン化銅水溶液に、先のジアゾニウム塩溶液を加え、さらに酢酸エチル 83 ml を加えて室温にて 2 時間反応させた。

反応液から不溶物を濾去し、酢酸エチル 200 ml を加



えて分液した。有機層を水 400 ml で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（トルエン-酢酸エチル=3:1 (v/v)）にて精製し、標題化合物 4.53 g (50.0%) を黄色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 2.91 (1H, d, J = 0.5, OH), 3.10 (2H, ddd, J = 0.4, 0.7, 1.4, 5.0,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 3.79 (3H, s, COOMe), 4.47 (1H, dt, J = 0.7, 0.5,  $\alpha$ -CH), 7.47 (4H, dd, J = 0.8, 6.6, aromatic)

#### (5) H-L-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OMe の合成

H-L-(NC)PhLac-OMe 4.25 g をメタノール 42.5 ml に溶解し、氷冷下にて 30% 過酸化水素水 7.05 ml とトリエチルアミン 4.33 ml とを加え同温で 2 時間反応させた。さらに 30% 過酸化水素水 4.7 ml を 3 時間毎に 2 回加え、18 時間反応させた。反応液を 1 N 塩酸で pH 6.9 に調整し、溶媒を減圧留去して標題化合物の粗生成物を白色結晶として得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 3.04 (2H, ddd, J = 0.5, 0.8, 1.4, 4.3,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 3.69 (3H, s, COOMe), 4.40 (1H, dd, J = 0.5, 0.8,  $\alpha$ -CH), 7.56 (4H, dd, J =

0.8, 12.4, aromatic)

(6) H-L-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OHの合成

H-L-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OMe 4.63 g をアセトン 93 ml と水 46 ml との混液に溶解し、氷冷下にて 1 N 水酸化ナトリウム 31 ml を加え同温で 1.5 時間反応させた。反応液を 1 N 塩酸で pH 7 に調整し、溶媒を減圧留去して標題化合物の粗生成物を白色結晶として得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

(7) H-L-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBnの合成

10 H-L-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OH 4.34 g を DMSO 90 ml に溶解し、臭化ベンジル 4.9 ml と炭酸カリウム 8.6 g とを加え 40 °C にて 3 時間反応させた後、さらに臭化ベンジル 2.5 ml と炭酸カリウム 4.3 g とを加え 40 °C で 1 時間反応させた。

15 反応液に酢酸エチル 400 ml を加え、水 400 ml で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（クロロホルム-メタノール 20 : 1 (v/v)）にて精製し、標題化合物 6.26 g（H-L-(NC)PhLac-OMe より 99 %）  
20 を白色結晶として得た。

$[\alpha]_D = -19.1^\circ$  (c = 0.21, MeOH)

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  = 3.04 (2H, ddd,

J = 0.5, 0.7, 1.4, 2,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 4.44

(1H, dd, J = 0.6, 0.8,  $\alpha$ -CH), 5.11

(2 H, s,  $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ), 7.25 ~ 7.33

(7 H, m, aromatic), 7.74 (2 H, d,  $J = 0.8$ , aromatic)

(8) Boc-MeLeu-( $\text{NH}_2\text{CO}$ )PhLac-OBnの合成

- 5 H-( $\text{NH}_2\text{CO}$ )PhLac-OBn 490 mgをTHF 12.3 mlに溶解し、氷冷下にてBoc-MeLeu-OH 442 mgとトリフェニルホスフィン 515 mgを加えた後DEAD 0.31 mlを滴下し室温にて1時間反応させた。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル 50 mlに溶解した後、水、5%硫酸水素
- 10 カリウム水溶液、7%炭酸水素ナトリウム水溶液、20%食塩水各50 mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム-酢酸エチル=5:1 (v/v))にて精製し標題化合物 594 mg (68.8%)を
- 15 白色結晶として得た。

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta = 0.89$  (6 H, m,  $\delta = \text{CH}_3(\text{MeLeu})$ ), 1.41, 1.48 (9 H, 2 s, Boc), 1.48 ~ 1.57 (2 H, m,  $\beta - \text{CH}_2(\text{MeLeu})$ ), 2.59 (3 H, s,  $\text{NMe}(\text{MeLeu})$ ), 3.19 ~ 3.26

20 (2 H, m,  $\beta - \text{CH}_2(\text{PhLac})$ ), 4.08 ~ 4.18 (1 H, m,  $\alpha - \text{CH}(\text{MeLeu})$ ), 5.11 (2 H, m,  $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ), 5.34 (1 H, m,  $\alpha - \text{CH}(\text{PhLac})$ ), 7.25 ~ 7.36 (7 H, m, aromatic), 7.79 (2 H, d,  $J = 0.7$ , aromatic)

( 9 ) H-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBnの合成

Boc-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBn 5.35 mgを氷冷したトリフルオロ酢酸 5.35 mlに溶解し氷冷下で3時間反応させた。溶媒を減圧留去し、さらにトルエンにて残留するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。残渣を酢酸エチル 50 mlに溶解し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液、20%食塩水各 50 mlで順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去して標題化合物の粗生成物 387 mg (89.8%) を油状物として得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  = 0.74 (6H, s  $\times$  2, 6H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.33 (2H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu)), 2.14 (3H, s, NMe), 3.12 ~ 3.20 (2H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)), 3.30 ~ 3.67 (1H, m, 1H,  $\alpha$ -CH(MeLeu)), 5.16 (2H, s, COOCH<sub>2</sub>Ph), 5.37 (1H, dd, J = 0.4, 1.0,  $\alpha$ -CH(PhLac)), 7.29 ~ 7.35 (7H, m, aromatic), 7.82 (2H, d, J = 0.8, aromatic)

( 10 ) Boc-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBnの合成  
Boc-MeLeu-Lac-OH 2.64 gを塩化メチレン 53 mlに溶解し、H-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBn 3.42 gを加え氷冷下にてジイソプロピルエチルアミン 3.6 mlとN, N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン

酸クロリド(BOP-Cl) 2.65 gを加え同温で24時間反応させた。溶媒を留去し残渣を酢酸エチル200 mlに溶解し、5%硫酸水素カリウム水溶液、20%食塩水各200 mlで順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム-メタノール=30:1(v/v))にて精製し標題化合物55.18 g(89.1%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -28.7^\circ$  ( $c = 0.21$ , MeOH)

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.83 \sim 0.93$  (12 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)),  $0.83 \sim 1.47$  (12 H, m, Boc,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)),  $1.60 \sim 1.77$  (4 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu)), 2.82, 2.85 (each 3 H, each s, NMe), 3.20 (d, 2 H,  $J = 0.6$ ,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)),  $4.30 \sim 5.37$  (m, 6 H,  $\alpha$ -CH(MeLeu, Lac, PhLac), COOCH<sub>2</sub>Ph), 7.18  $\sim 7.38$  (7 H, m, aromatic), 7.72 (2 H, d,  $J = 0.8$ , aromatic)

(11) H-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBnの合成

- 20 Boc-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBn 3.1 gを塩化メチレン15.5 mlに溶解し氷冷したトリフルオロ酢酸9.3 mlを加え室温で30分反応させた。溶媒及びトリフルオロ酢酸を減圧留去し、さらにトルエンにて残留するTFAを共沸除去した。残渣を酢酸エチル200 ml

に溶解し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液、20%食塩水各200mlで順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去し標題化合物の粗生成物2.62g (97.9%)を油状物として得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。

(12) Boc-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBnの合成

Boc-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-OH 1.07gとH-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBn 1.06gを塩化メチレン20mlに溶解し、氷冷下にてジイソプロピルエチルアミン0.6mlとBOP-Cl 0.52gを加え同温で2時間反応させた。溶媒を減圧下留去し残渣を酢酸エチル100mlに溶解し、20%食塩水100mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム-メタノール=40:1(v/v))にて精製し標題化合物1.68g (82.2%)を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -39.5^\circ$  (c = 0.11, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.78 ~ 0.97 (24H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.43 (9H, s, 9H, Boc), 1.14 ~ 1.73 (8H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu)), 2.68, 2.79, 2.83, 2.88 (each s, each 3H, NMe), 2.76 ~ 3.74 (4H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)), 4.76 ~ 5.60 (10H, m,  $\alpha$ -CH

(MeLeu, Lac, PhLac),  $\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ), 7.21 ~ 7.76 (14 H, m, aromatic)

(13) H-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-( $\text{NH}_2\text{CO}$ )PhLac-OBnの合成

- 5 Boc-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-( $\text{NH}_2\text{CO}$ )PhLac-OBn 1.6 g を塩化メチレン 8.0 ml に溶解し氷冷下トリフルオロ酢酸 4.8 ml を加え室温で 30 分反応させた。溶媒及び TFA を減圧留去し、さらにトルエンにて残留するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。残渣を
- 10 酢酸エチル 150 ml に溶解し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液、20%食塩水各 150 ml で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去し標題化合物の粗生成物 1.59 g (100%) を油状物として得た。これは精製することなく、次の反応に用いた。
- 15 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0.80 \sim 0.98$  (24 H, m,  $\delta = \text{CH}_3(\text{MeLeu})$ ), 1.34 ~ 1.53 (6 H, s,  $\text{CH}_3(\text{Lac})$ ), 1.14 ~ 2.05 (8 H, m,  $\beta - \text{CH}_2(\text{MeLeu})$ ), 2.41, 2.73, 2.87, 2.95 (each 4 H, each s, NMe), 2.61 ~ 3.34 (4 H, m,  $\beta - \text{CH}_2(\text{PhLac})$ ), 5.05 ~ 5.47 (10 H, m,  $\alpha - \text{CH}(\text{MeLeu}, \text{Lac}, \text{PhLac}), \text{COOCH}_2\text{Ph}$ ), 7.22 ~ 7.38 (12 H, m, aromatic), 7.73 (2 H, d,  $J = 0.8$ , aromatic)
- 20 (14) H-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-

(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OHの合成

H-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)  
PhLac-OBn 1.46 g をメタノール 30 ml に溶解し、窒  
素雰囲気下 10 % パラジウム活性炭 146 mg と酢酸

5 0.1 ml とを加え常圧にて 1 時間水素還元した。触媒を  
濾去し溶媒を減圧下留去して標題化合物 1.25 g  
(93.0 %) を油状物として得た。これは精製すること  
なく、次の反応に用いた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.86 ~ 1.02 (27 H,  
10 m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu), 1.29 ~  
1.72 (11 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>  
(MeLeu)), 2.40 ~ 2.52 (3 H, NMe), 2.77  
~ 3.21 (13 H, m, NMe,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)),  
5.02 ~ 5.51 (8 H, m,  $\alpha$ -CH (MeLeu,  
15 LacPhLac)), 7.21 ~ 7.78 (9 H, m, aromatic)  
(15) Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac-  
MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac] (化合物コード番号 : PF102  
2-242 物質) の合成

H-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)  
20 PhLac-OH 1.24 g を THF 174 ml に溶解し、1-ヒ  
ドロキシベンゾトリアゾール 0.83 g、N-メチルモ  
ルホリン 0.54 ml を加え攪拌した。これに塩化リチウ  
ム 0.52 g、塩化ナトリウム 0.72 g、塩化カリウム  
0.92 g、塩化セシウム 2.07 g、1-(3-ジメ



チルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩  
酸塩 2.35 g、THF 1120 ml、DMF 320 ml の  
混合物を加え、室温で 18 時間反応させた。

反応液から溶媒を減圧留去し残渣を酢酸エチル 120  
5 ml に溶解し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、7% 炭酸水  
素ナトリウム水溶液、20% 食塩水各 120 ml で順次洗  
浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し  
た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エ  
チル) にて精製し、標題化合物 0.77 g (63.3%)  
10 を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -78.4^\circ$  ( $c = 0.14$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.69 \sim 1.04$  (27 H,  
m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.23 ~ 1.  
41 (3 H, m, CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.44 ~ 1.84 (8 H,  
15 m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu)), 2.62 ~ 3.08 (12 H, m,  
NMe), 3.10 ~ 3.24 (4 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>  
(PhLac)), 4.45 ~ 5.79 (8 H, m,  $\alpha$ -CH  
(MeLeu, Lac, PhLac)), 7.25 ~ 7.34 (7 H, m,  
aromatic), 7.79 (2 H, d,  $J = 0.8$ , aromatic)

20 実施例 46. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub>  
(化合物コード番号: PF1022-247 物質)

(1) Boc-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OH の合成

Boc-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBn 1.8 g を  
メタノール 36 ml に溶解し、窒素雰囲気下 10% パラジ

ウム活性炭 1.18 g と酢酸 0.1 ml を加え、2.5 時間常圧にて水素還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧留去して標題化合物の粗生成物 1.53 g (99.1%) を油状物として得た。これは精製することなく、次の反応に  
5 用いた。

(2) Boc-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBn の合成

Boc-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OH 1.56 g と  
MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBn 1.53 g を塩化メ  
10 チレン 31 ml に溶解し、氷冷下にてジイソプロピルエチル  
ルアミン 0.85 ml と BOP-Cl 0.96 g を加え同  
温で 6 時間反応させた。

反応液から溶媒を減圧下留去し、酢酸エチル 200 ml  
に溶解し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、7% 炭酸水素  
15 ナトリウム水溶液、20% 塩化ナトリウム水溶液 各  
200 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒  
を減圧留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム-メタノール = 30 : 1 (v/v)) にて精製し、標題  
20 化合物 1.92 g (63.1%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -37.9^\circ$  (c = 0.10, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.70 ~ 0.85 (24 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.18 ~  
1.86 (11 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>

(MeLeu)), 2.68 ~ 3.15 (16 H, m, NMe,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)), 5.03 ~ 5.32 (10 H, m,  $\alpha$ -CH (MeLeu, Lac, PhLac), COOCH<sub>2</sub>), 7.13 ~ 7.70 (13 H, m, aromatic)

5 (3) H-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBnの合成

Boc-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBn 1.8 g を塩化メチレン 9 ml に溶解し、氷冷した TFA 5.4 ml を加え室温で 1 時間反応させた。溶媒及びトリフルオロ酢酸を減圧留去し、さらにトルエンにて残留するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。残渣を酢酸エチル 200 ml に溶解し、7% 炭酸水素ナトリウム水溶液、20% 食塩水各 200 ml で順次洗浄した後、無水硫酸ナグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧  
10 留去して、標題化合物の粗生成物 1.64 g (99%) を油状物として得た。これを精製することなく、次の反応に用いた。

(4) H-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OHの合成

20 H-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OBn 1.63 g をメタノール 33 ml に溶解し、窒素雰囲気下 10% パラジウム活性炭 163 mg と酢酸 0.2 ml を加え、常圧にて 2.5 時間水素還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧留去して、標題化合物の粗生

成物 1.44 g (95.9%) を油状物として得た。これを精製することなく、次の反応に用いた。

(5) Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: PF 1022-247物質) の合成

5 H-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(NH<sub>2</sub>CO)PhLac-OH 4.4 g を THF 202 ml に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.92 g、N-メチルモルホリン 0.6 ml を加え攪拌した。これに、塩化リチウム 0.58 g、塩化ナトリウム 0.80 g、塩化カリウム 1.02 g、塩化セシウム 2.30 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 2.62 g、THF 1.3 l、DMF 375 ml の混合物を加え、室温で 16 時間反応させた。

反応液から溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチル 150 ml に溶解し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、7% 炭酸水素ナトリウム水溶液、20% 食塩水各 150 ml で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム-メタノール = 10/1) にて精製し、  
20 標題化合物 0.93 g (65.4%) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -75.4^\circ$  (c = 0.11, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.56 \sim 1.04$  (27 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.41 (3 H,

m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.25 ~ 1.80 (8 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(MeLeu)), 2.79, 2.82, 2.86, 3.07 (12 H, each s, NMe), 3.12 ~ 3.27 (4 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac)), 4.45 ~ 5.71 (8 H, m,  $\alpha$ -CH(MeLeu, Lac, PhLac)), 5.91, 6.31 (each 1 H, each bs, CONH<sub>2</sub>), 7.30 ~ 7.81 (8 H, m, aromatic)

実施例 47. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: PF1022-030物質) および Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: PF1022-031物質)

(1) PF1022物質 4.0 g、オルト過ヨウ素酸 9.15 g を四塩化炭素 8 ml、アセトニトリル 8 ml および水 12 ml の混液中、撹拌しながら三塩化ルテニウム n 水和物 11.4 mg を加えた。室温で 2 時間撹拌後、オルト過ヨウ素酸 9.10 g を加え、さらに 2.5 時間後オルト過ヨウ素酸 9.12 g を加え、室温で一夜撹拌した。氷冷下、ジエチルエーテル 5 ml を加え、50 分撹拌した後、クロロホルム 30 ml と水とを 30 ml を加え、有機層を分離した。さらに水層をクロロホルム 30 ml で抽出し、先の有機層と合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール = 20 : 1 ~ 8 : 1) により精製し、両方の標題化合物の混合物 2.85

g を得た。

(2) 次の実施例 48 に記載の化合物 P F 1 0 2 2 - 0 4 5 物質 0.95 g を塩化メチレン 3 ml に溶解し、少量の水とトリフルオロ酢酸 3 ml とを加え、室温で 3.5 時間 5 間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 10 : 1 次いでクロロホルム : メタノール = 10 : 1) により精製し、標題化合物 (P F 1 0 2 2 - 0 3 0 物質) 617 mg を白色粉末として得た。

10 また、次の実施例 48 に記載の P F 1 0 2 2 - 0 4 6 物質 5.11 g をメタノール 100 ml に溶解し、10% パラジウム・カーボン 248 mg を加え、水素雰囲気下 24 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 15 (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製し、標題化合物 (P F 1 0 2 2 - 0 3 1 物質) 4.08 g を白色粉末として得た。

P F 1 0 2 2 - 0 3 0 物質 :

M S (F A B) : 885 (M)

20 P F 1 0 2 2 - 0 3 1 物質 :

$[\alpha]_D = -70.0^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.78 \sim 1.10$  (27 H, m),  $1.12 \sim 1.92$  (15 H, m),  $2.3 \sim 3.3$  (18 H, m),  $4.44 \sim 4.76$  (1 H, m),  $5.02$

～ 5.96 (7 H, m)、7.2～7.36 (5 H, m)

MS (FAB+) 917 (M<sup>+</sup>)

実施例 48. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CHOCO)  
Lac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: PF1022-045物質) および

5 Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-((C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CHOCO)Lac-MeLeu-Lac-  
MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: PF1022-046物質)

上記の実施例 47 に記載の混合物 2.85 g を酢酸エ  
チル 30 ml に溶解し、ジフェニルジアゾメタン 1.52  
g の酢酸エチル溶液 (15 ml) を 45 分間かけて滴下し  
10 た。室温で一夜撹拌した後、酢酸 1.0 ml を加え、6 時  
間撹拌した。反応液を飽和重曹水 50 ml、10% 硫酸水  
素カリウム溶液 50 ml、飽和食塩水 50 ml で順次洗浄し  
た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮し  
た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸  
15 エチル-*n*-ヘキサン=1:3～1:2) により精製し、  
両方の標題化合物をそれぞれ白色粉末として 1.64 g  
および 0.23 g 得た。

PF1022-045 物質:

$[\alpha]_D = -56.4^\circ$  (c = 0.11, MeOH)

20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, KSCN 添加):  $\delta$  = 0.74  
～ 1.0 (24 H, m), 1.22～2.0 (18 H, m),  
2.86 (6 H, s), 3.09 (6 H, s), 2.86～  
3.20 (4 H, m), 5.25～5.77 (8 H, m),  
6.94 (2 H, s), 7.23～7.45 (20 H, m)

MS (FD) : 1217 (M + 1)

PF1022-046物質:

$[\alpha]_D = -74.1^\circ$  (c = 0.11, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.7 ~ 1.1 (27H, m), 1.2 ~ 2.0 (15H, m), 2.68 ~ 3.26 (16H, m), 4.36 ~ 4.52 (1H, m), 4.96 ~ 5.94 (7H, m), 6.81 ~ 6.90 (1H, m), 7.16 ~ 7.40 (15H, m)

MS (FD) : 1082 (M)

- 10 実施例 49. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(CH<sub>3</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]およびCyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(CH<sub>3</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(CH<sub>3</sub>CO)PhLac] (化合物コード番号: PF1022-049物質およびPF1022-048物質)

窒素気流下、塩化アルミニウム 5.02 g を氷冷した  
15 塩化アセチル 3.5 ml に加えた。これに高攪拌下、PF  
1022物質 2.0 g の塩化アセチル (5 ml) 溶液を滴  
下し、30 分間加熱環流した。室温まで冷却した後、生  
じた固体を酢酸エチル 10 ml を加えて溶解し、さらに酢  
酸エチル 100 ml で希釈し、濃塩酸 2 ml を含む冷水 80  
20 ml、水 80 ml、飽和重曹水 50 ml (2 回)、飽和食塩水  
50 ml で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶  
媒を減圧濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(酢酸エチル:ヘキサン = 1:1) 次いで逆相 ODS を



用いる分取用 H P L C ( T F A 0 . 0 5 % を含む 7 5 %  
～ 7 0 % 含水アセトニトリル) により精製し、両標題化  
合物をそれぞれ白色粉末として 2 0 0 mg ( P F 1 0 2 2  
- 0 4 9 物質) および 1 9 0 mg ( P F 1 0 2 2 - 0 4 8  
5 物質) 得た。また、P F 1 0 2 2 物質を 8 0 8 mg 回収し  
た。

P F 1 0 2 2 - 0 5 0 物質 :

$^1\text{H-NMR}$  ( C D C l <sub>3</sub> ) :  $\delta$  = 0 . 7 ~ 1 . 0 8 ( 2 7  
H , m ) , 1 . 1 8 ~ 1 . 8 2 ( 1 5 H , m ) ,  
10 2 . 5 6 ~ 3 . 2 8 ( 1 9 H , m ) , 4 . 4 6 ( 1 H , m ) ,  
5 . 0 ~ 5 . 7 6 ( 7 H , m ) , 7 . 1 6 ~ 7 . 4 6 ( 7 H ,  
m ) , 7 . 8 ~ 7 . 9 2 ( 2 H , m )

P F 1 0 2 2 - 0 5 1 物質 :

$^1\text{H-NMR}$  ( C D C l <sub>3</sub> ) :  $\delta$  = 0 . 7 ~ 1 . 1 ( 2 7 H ,  
15 m ) , 1 . 1 6 ~ 2 . 0 2 ( 1 5 H , m ) , 2 . 5 6 ~ 3 . 2 8  
( 2 2 H , m ) , 4 . 4 7 ( 1 H , m ) , 5 . 0 ~ 5 . 7 2 ( 7  
H , m ) , 7 . 2 ~ 7 . 5 ( 4 H , m ) , 7 . 3 ~ 7 . 9 5 ( 4  
H , m )

実施例 5 0 . Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BrCH<sub>2</sub>CO)PhLac-  
20 MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

実施例 4 9 で得た Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(CH<sub>3</sub>CO)Ph  
Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 1 0 1 mg をクロロホルム  
1 0 ml に溶解し、臭素のクロロホルム 1 . 5 6 M 溶液  
0 . 0 7 ml と 4 8 % 臭化水素酸を 1 滴加え、2 5 °C で

3.5 時間攪拌した。そのまま濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）により精製し、標題化合物 88.1 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0.7 \sim 1.1$  (27 H, m), 1.2 ~ 1.8 (15 H, m), 2.68 ~ 3.30 (16 H, m), 4.40 (2 H, s), 4.46 (1 H, m), 5.0 ~ 5.74 (7 H, m), 7.14 ~ 7.44 (7 H, m), 7.84 ~ 7.97 (2 H, m)

実施例 51. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HCOOCH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BrCH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 88.1 mgをアセトン 8 mlに溶かし、0.7 Mギ酸－ギ酸ナトリウム緩衝液（pH 4.2）2 mlを加えて、60℃で90分攪拌した。室温まで放冷した後、酢酸エチル 50 mlで希釈し、10%硫酸水素カリウム溶液 30 ml、飽和重曹水 30 ml、飽和食塩水 30 mlで順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、標題化合物 82.5 mgを得た。これを精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0.7 \sim 1.06$  (27 H, m), 1.2 ~ 1.8 (15 H, m), 2.68 ~ 3.30 (16 H, m), 4.46 (1 H, m), 5.40 (2 H, s), 5.0 ~ 5.72 (7 H, m), 7.16 ~ 7.44 (7 H, m), 7.75 ~ 7.90 (2 H, m), 8.28 (1 H, s)

実施例 5 2 . Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]

Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HCOOCH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 8 2 . 5 mgをメタノール 9 . 5 mlに溶解し、  
5 2 N - H C l 0 . 5 mlを加えて、室温で一夜攪拌した。  
そのまま溶媒を減圧濃縮し、標題化合物 8 3 . 1 mgを得た。これを精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : δ = 0 . 7 ~ 1 . 0 6 ( 2 7  
10 H , m ) , 1 . 1 5 ~ 1 . 8 ( 1 5 H , m ) ,  
2 . 6 5 ~ 3 . 3 0 ( 1 6 H , m ) , 4 . 4 6 ( 1 H , m ) ,  
4 . 8 4 ( 2 H , s ) , 5 . 0 ~ 5 . 7 4 ( 7 H , m ) , 7 . 1  
~ 7 . 4 5 ( 7 H , m ) , 7 . 7 5 ~ 7 . 9 0 ( 2 H , m )

実施例 5 3 . Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : P F 1 0  
15 2 2 - 2 4 1 物質)

Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCH<sub>2</sub>CO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]をT H F 5 mlに溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム 1 7 4 mgと水 1 滴とを加えて、室温で7時間攪拌し  
20 た。酢酸エチル 5 0 mlで希釈し、2 N - 塩酸 2 mlを含む  
1 0 % 食塩水 3 0 mlで洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール =  
5 0 : 1 ~ 5 0 : 2 )により精製し、標題化合物 7 1 . 1 mg

を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0.7 - 1.1$  (27 H, m), 1.17 - 1.82 (15 H, m), 2.68 - 3.32 (16 H, m), 4.48 (1 H, m), 5.0 - 5.73 (7 H, m), 7.12 - 7.40 (7 H, m), 7.95 - 8.07 (2 H, m)

MS (SIMS) : 993 ( $M + 1$ )

実施例 54. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(MorCO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : PF1022-244 物質)

窒素雰囲気下、Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 121 mg を塩化メチレン 4 ml に溶かし、 $-15^\circ\text{C}$  でトリエチルアミン  $40\ \mu\text{l}$  とクロロ炭酸エチル  $13\ \mu\text{l}$  とを加えて 10 分間攪拌した後、モルホリン  $12\ \mu\text{l}$  を加え、徐々に室温まで昇温し、30 分間攪拌した。10% 硫酸水素カリウム 10 ml を加えて、クロロホルム 15 ml で抽出し、さらに水層をクロロホルム 10 ml で抽出し、有機層を合併して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール = 80 : 1 ~ 20 : 1) により精製し、標題化合物 75.8 mg を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -83.2^\circ$  ( $c = 0.03$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.73 \sim 1.06$  (27

H, m), 1.10 ~ 1.85 (15 H, m),

2.65 ~ 3.24 (16 H, m), 3.27 ~ 4.0 (8 H, bs), 4.47 (1 H, m), 5.0 ~ 5.72 (7 H, m), 7.16 ~ 7.40 (9 H, m)

5 MS (SIMS) : 1062 (M+1)

実施例 55. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCOPhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : PF 1022-243 物質)

実施例 53 の Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCOPhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (PF 1022-241 物質)

15 150 mg を THF 3 ml に溶解し、氷冷下 DCC 46.7 mg、HOBt 26.5 mg、トリエチルアミン 0.046 ml およびジメチルアミン塩酸塩 14.8 mg を加えて 2 時間反応させた後、再度それぞれ同量の DCC、HOBt、  
15 トリエチルアミン、ジメチルアミン塩酸塩を加えて、  
3.5 時間反応させた。さらに、同量の DCC、HOBt、トリエチルアミン、ジメチルアミン塩酸塩を加えて  
15 時間反応させた。

反応液より不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。

20 残渣を酢酸エチル 20 ml に溶解し、5% 硫酸水素カリウム水溶液、7% 炭酸水素ナトリウム水溶液、20% 塩化ナトリウム水溶液各 20 ml で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル) にて精

製じ、標題化合物 117 mg (76.6%) を白色粉末をして得た。

$[\alpha]_D = -87.4^\circ$  ( $c = 0.10$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.80 \sim 1.05$  (27 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.25 ~ 1.42 (3 H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.48 ~ 1.68 (12 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH(MeLeu)), 2.73 ~ 3.19 (22 H, m, NMe(MeLeu), Me<sub>2</sub>NCO,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO)PhLac), 4.48 ~ 5.68 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 7.24 ~ 7.39 (9 H, m, aromatic)

MS (SIMS) : 1020 (M+1)

実施例 56. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOPhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 15 : PF1022-245 物質)

Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCOPhLac MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (PF1022-241 物質) 183 mg を THF 3.7 ml に溶解し、氷冷下 DCC 57 mg、HOBt 33 mg、トリエチルアミン 0.031 ml、ジメチルアミノエタノール 0.022 ml を加え 4 時間反応させた後、DCC 19 mg、HOBt 12 mg、トリエチルアミン 0.013 ml、ジメチルアミノエタノール 0.01 ml を追加して 18 時間反応させた。さらに同量の DCC、HOBt、トリエチルアミン、ジメチルアミノエタノール

ルを追加して15時間反応させた。

反応液より不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル20mlに溶解し、5%硫酸水素カリウム水溶液、7%炭酸水素ナトリウム水溶液、20%塩化ナトリウム水溶液各20mlで順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（クロロホルム-メタノール=15:1）にて精製し、標題化合物131mg（66.9%）を白色粉末をして得た。

10  $[\alpha]_D = -89.3^\circ$  ( $c = 0.10$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.80 \sim 1.05$  (27H, m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.25 ~ 1.41 (3H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.42 ~ 1.75 (12H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH(MeLeu)), 2.34  
15 (6H, s, NMe<sub>2</sub>((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO))  
2.69 ~ 2.83 (12H, m, NMe(MeLeu)),  
3.01 ~ 3.20 (6H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)PhLac), CH<sub>2</sub>((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)), 4.41 (2H, t,  $\tau = 0.5$ , CH<sub>2</sub>((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)), 4.47 ~ 5.68 (8H, m,  $\alpha$ -CH(Lac)), 7.25 ~ 7.34 (7H, m, PhLac, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)PhLac), 7.97 (2H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)PhLac)  
20

MS (FAB) : 1064 (M+1)

実施例 57. Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(=O))  
PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 :  
P F 1 0 2 2 - 2 4 6 物質)

Cyclo [MeLeu-Lac-MeLeu-(HOC(=O))PhLac-MeLeu-Lac-  
5 MeLeu-PhLac] (P F 1 0 2 2 - 2 4 1 物質) 207.5  
mgをTHF 4 mlに溶解し、氷冷下DCC 62 mg、HOB  
t 35 mg、トリエチルアミン0.034 ml、モルホリノ  
エタノール0.029 mlを加えて16時間反応させた後、  
さらにDCC 21 mg、HOB t 14 mg、トリエチルアミ  
10 ン0.008 ml、モルホリノエタノール0.007 mlを追  
加して、18時間反応させた。

反応液より不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去して得ら  
れた残渣を酢酸エチル20 mlに溶解し、5%硫酸水素カ  
リウム水溶液、7%炭酸水素ナトリウム水溶液、20%  
15 塩化ナトリウム水溶液各20 mlで順次洗浄した後、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム  
-メタノール, 30 : 1) にて精製し、標題化合物  
115 mg (49.8%) を白色粉末をして得た。

20  $[\alpha]_D = -105^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.80 \sim 1.06$  (27 H,  
m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu),  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.38 ~  
1.43 (3 H, m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac)), 1.53 ~ 1.91  
(12 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH(MeLeu)), 2.59



(4 H, t,  $J = 0.4$ , Mor), 2.76 ~ 2.85 (12 H, m, NMe (MeLeu)), 3.03 ~ 3.38 (6 H, m,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>(PhLac, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)PhLac), CH<sub>2</sub>(MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)), 3.73 (4 H, m,  $J = 0.4$ , Mor), 5.09 ~ 5.71 (8 H, m,  $\alpha$ -CH (Lac)), 7.28 (5 H, m, aromatic(PhLac)) 7.34, 7.99 (each 2 H, each m, (MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)PhLac), MS (FAB) : 1106 (M+1)

実施例 58. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BrCH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub>  
 10 Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(CH<sub>3</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub> の 1.10 g をクロロホルム 100 ml に溶解し、臭素のクロロホルム 1.56 M 溶液 1.5 ml と 48% 臭化水素酸 1 滴とを加え、室温で 1 時間 40 分撹拌した。反応液を飽和重曹水 75 ml で洗浄し、さらに水層をクロロホルム 50 ml で抽出し  
 15 て有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧濃縮して、標題化合物 0.96 g を得た。

実施例 59. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HCOOCH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub>  
 Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BrCH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub> 0.96 g をアセトン 80 ml に溶解し、0.7 N ギ酸-ギ酸ナトリ  
 20 ウム緩衝液 (pH 4.2) 20 ml を加えて、60℃で 75 分間撹拌した。アセトンを減圧下溜去した後、10% 食塩水 50 ml と 2 N-塩酸 2 ml とを加え、クロロホルム 60 ml で 2 回抽出した。2) 有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮して、標題化

合物 0.90 g を得た。

実施例 60. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub>

Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HCOOCH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub> 0.90 g をメタノール 95 ml に溶かし、2 N-HCl 5 ml を加え、30℃で2時間攪拌した。そのまま溶媒を減圧濃縮して、標題化合物 0.90 g を得た。

実施例 61. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)PhLac]<sub>2</sub>

Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(H<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub> 0.90 g を THF 90 ml に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム 4.15 g と水 10 ml とを加えて、室温で一夜攪拌した。THF を留去し、2 N-塩酸 5 ml を含む 10% 食塩水 100 ml を加えて、クロロホルムで2回(100 ml、50 ml)抽出し、有機層を合併して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール = 50 : 1 ~ 50 : 3)により精製し、標題化合物 855 mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD、KSCN 添加) : δ = 0.86 (6 H, d, J = 6.7 Hz), 0.89 (12 H, d, J = 6.7 Hz), 0.94 (6 H, d, J = 6.7 Hz), 1.18 ~ 1.42 (4 H, m), 1.46 (6 H, d, J = 6.7 Hz), 1.57 (4 H, dd, J = 7.0、8.2), 1.81 (4 H, dd, J = 6.7, 7.9), 2.92 (6 H, s), 3.06 (6 H, s), 3.16 (2 H, dd, J = 9.0,

1 4 . 1 ), 3 . 2 7 ( 2 H , d d , J = 5 . 3 , 1 4 . 1 ),  
5 . 3 2 ~ 5 . 4 5 ( 6 H , m ), 5 . 6 2 ( 2 H , d d , J =  
5 . 3 , 9 . 0 ), 7 . 4 8 ( 4 H , d , J = 8 . 2 H z ),  
8 . 0 0 ( 4 H , d , J = 8 . 2 H z )

5 M S ( S I M S ) : 1 0 6 0 ( M + N a ) , 1 0 3 7 .  
( M + 1 )

実施例 62. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCOPhLac)]<sub>2</sub>  
(化合物コード番号: PF 1 0 2 2 - 2 4 8 物質)

Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCOPhLac)]<sub>2</sub> 5 0 . 2 mg、  
10 H O B T 4 2 . 0 mg、ジメチルアミン塩酸塩 3 6 . 2 mgお  
よびトリエチルアミン 0 . 1 mlを T H F 3 mlに溶解し、  
D C C 5 3 . 7 mgを加え、室温で一夜攪拌した。不溶物  
を濾去し、濾液を酢酸エチル 2 0 mlで希釈した後、1 0  
% 硫酸水素カリウム 1 0 ml、飽和食塩水 1 0 mlで順次洗  
15 い、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧濃縮し  
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(クロロホルム-メタノール = 5 0 : 1)により精製  
し、標題化合物 5 2 . 8 mgを白色粉末として得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = - 8 5 . 7 ° ( c = 0 . 1 0 , M e O H )

20 <sup>1</sup>H-NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) :  $\delta$  = 0 . 7 6 ~ 1 . 0 8 ( 2 7  
H , m ), 1 . 1 0 ~ 1 . 8 4 ( 1 5 H , m ), 2 . 7 2 ~  
3 . 2 6 ( 2 8 H , m ), 4 . 5 0 ( 1 H , m ), 5 . 0 3 ~  
5 . 7 0 ( 7 H , m ) , 7 . 2 6 ~ 7 . 4 4 ( 8 H , m )

M S ( F D ) : 1 0 9 1 ( M + 1 )

実施例 63. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(MorCO)PhLac]<sub>2</sub>

(化合物コード番号: PF1022-249物質)

窒素雰囲気下、Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)PhLac]<sub>2</sub>

203 mgを塩化メチレン10 mlに溶解し、-10℃でト  
リエチルアミン0.14 mlとクロロ炭酸エチル0.05 ml  
5 とを加え、5分間攪拌した。同温でモルホリン0.05 ml  
を加え、徐々に室温まで昇温し、2時間攪拌した。

反応液へ10%硫酸水素カリウム20 mlを加え、クロ  
ロホルム20 mlで抽出し、さらに水層をクロロホルム  
10 20 mlで再抽出して有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥して溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸  
エチル=4:1~1:1引き続きクロロホルム:メタノ  
ール=50:1から20:1)により精製し、標題化合  
15 物120 mgを白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -73.0^\circ$  (c = 0.04, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.74~1.04 (27  
H, m), 1.10~1.80 (15 H, m), 2.70~  
3.23 (16 H, m), 3.24~4.0 (16 H, bs),  
20 4.47 (1 H, dd, J = 5.1, 9.5 Hz), 5.06  
(1 H, q, J = 6.7 Hz), 5.2~5.68 (6 H, m),  
7.18~7.37 (8 H, m)

MS (FD): 1075 (M+1)

実施例 64. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(MorCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO)Ph

Lac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: P F 1 0 2 2 - 2 5 1 物質)

窒素雰囲気下、Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)PhLac]<sub>2</sub>  
1 9 3 mg、H O B t 5 4 . 1 mgおよびモルホリノエタノール 0 . 0 6 mlをT H F 5 mlに溶解し、D C C 1 1 8 mg  
5 を加え、室温で一夜撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を酢酸エチル 2 0 mlで希釈した後、1 0 % 硫酸水素カリウム 1 0 ml、飽和食塩水 1 0 mlで順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム  
10 -メタノール = 2 5 : 1) により精製し、標題化合物 2 1 0 mgを白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -75.6^\circ$  ( $c = 0.09$ , MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 0.70 \sim 1.08$  (27 H, m), 1.16 ~ 1.82 (15 H, m), 2.56 (8 H, t,   
15  $J = 4.5$  Hz), 2.65 ~ 3.28 (20 H, m), 3.70 (8 H, t,  $J = 4.5$  Hz), 4.44 (5 H, m), 5.06 (1 H, q,  $J = 6.7$  Hz), 5.15 ~ 5.74 (6 H, m), 7.32 (4 H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.96 (4 H, d,  $J = 8.2$  Hz)

20 MS (FD) : 1 2 6 3 ( $M + 1$ )

実施例 65. Cyclo[MeLeu-(p-Mor)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-MeLeu-Lac] (化合物コード番号: P F 1 0 2 2 - 2 3 3 物質)

Cyclo[MeLeu-(H<sub>2</sub>N)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac-

MeLeu-Lac 1.06 g を DMF 5 ml に溶解し、ブロモエチルエーテル 383 mg、炭酸カリウム 228 mg およびヨウ化ナトリウム 124 mg を加えて、90℃で5時間攪拌下反応させた。反応液を酢酸エチル 100 ml で希釈し、水 100 ml で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル-ヘキサン=1:1(v/v))にて精製し、標題化合物 420 mg (37%) を白色粉末として得た。

10  $[\alpha]_D = -75.3^\circ$  ( $c = 0.19$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.80 \sim 1.05$  (24 H, m,  $\delta\text{-CH}_3(\text{MeLeu})$ ),  $1.24 \sim 1.86$  (18 H, m,  $\beta\text{-CH}_3(\text{Lac})$ ,  $\beta\text{-CH}_2$ ,  $\gamma\text{-CH}(\text{MeLeu})$ ),  $2.64 \sim 3.49$  (20 H, m, N-Me,  $\beta\text{-CH}_2$  ((Mor)PhLac, PhLac),  $\text{CH}_2\text{NCH}_2(\text{Mor})$ ),  $3.73 \sim 3.86$  (4 H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{Mor})$ ),  $4.32 \sim 5.70$  (8 H, m,  $\alpha\text{-CH}$ ),  $6.81, 7.12$  (each 2 H, each d, each  $J = 9 \text{ Hz}$ , aromatic((Mor)PhLac)),  $7.27$  (5 H, m, aromatic(PhLac))

20 実施例 66. Cyclo[MeLeu-(o-Mor)PhLac-MeLeu-Lac-MeLeu-(p-Mor)PhLac-MeLeu-Lac] (化合物コード番号: PF 1022-280 物質) および Cyclo[MeLeu-(o-Mor)PhLac-MeLeu-Lac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: PF 1022-281 物質)

発煙硝酸 100 g を  $-40^{\circ}\text{C}$  から  $-50^{\circ}\text{C}$  に冷却し、  
  $-20^{\circ}\text{C}$  以下に保ちながら PF 1022 物質 20 g を徐  
々に加え、 $-25^{\circ}\text{C}$  ~  $-20^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌下反応させ  
た。氷水 1 l に反応液を注ぎ入れ、均一の淡黄色粉末に  
5 なるまで充分攪拌した。これを濾取、乾燥して、そのま  
ま精製することなくメタノール 400 ml に溶解し、10  
%パラジウム／炭素 2 g を加えて、3 時間常圧接触還元  
を行った。

反応液から触媒を濾去し、濾液を濃縮乾固してそのま  
10 ま精製することなく、DMF 60 ml に溶解し、ブromoエ  
チルエーテル 8 ml、炭酸カリウム 8.9 g およびヨウ化  
ナトリウム 4.8 g を加えて、 $90^{\circ}\text{C}$  で 3 時間攪拌下反  
応させた。反応液を酢酸エチル 1 l で希釈し、水 1 l で  
2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を  
15 減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィ（酢酸エチル－ヘキサン = 2 : 1 (v/v)）、引き続  
き逆相 ODS を用いたオープンカラムクロマトグラフィ  
（ $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  = 2 : 1 (v/v)）にて精製し、両方  
の標題化合物 310 mg と 180 mg をそれぞれ白色粉末と  
20 して得た。

PF 1022-280 物質：

$[\alpha]_D = -104^{\circ}$  ( $c = 0.38$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0.80 \sim 1.06$  (24 H,  
m,  $\delta-\text{CH}_3$  (MeLeu)),  $1.22 \sim 1.81$  (18 H,

m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH(MeLeu)),  
 2.73 ~ 3.18 (24 H, m, N-Me,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>  
 ((o-Mor)PhLac, (Mor)PhLac), CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>(Mor)),  
 3.80 ~ 3.87 (8 H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>(Mor)),  
 5 4.46 ~ 5.72 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 6.73 ~  
 6.84 (5 H, m, aromatic), 7.12 ~ 7.21 (3 H,  
 m, aromatic)

MS (SIMS) : 1119 (M+1)

PF 1022-281 物質 :

10  $[\alpha]_D = -85.9^\circ$  (c = 0.22, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.78 ~ 1.04 (24 H,  
 m,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>(MeLeu)), 1.10 ~ 1.84 (18 H,  
 m,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>(Lac),  $\beta$ -CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ -CH(MeLeu)),  
 2.75 ~ 3.27 (24 H, m, N-Me,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>  
 15 ((o-Mor)PhLac, (Mor)PhLac), CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>(Mor)),  
 3.83 (8 H, bs, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>(Mor)), 4.32  
 ~ 6.09 (8 H, m,  $\alpha$ -CH), 7.00 ~ 7.30  
 (8 H, m, aromatic)

MS (SIMS) : 1119 (M+1)

20 実施例 67. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(p-t-Bu)PhLac-  
 MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac]およびCyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-  
 (p-t-Bu)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号 : PF 1022-  
 051 物質およびPF 1022-050 物質)

窒素気流下、PF 1022 物質 2.0 g の塩化ピバロ



イル 10 ml 懸濁液中に氷冷下、塩化アルミニウム 2.13 g  
を少量ずつ加え、その後 1 時間かけて 80 °C まで昇温し  
た。反応液をすぐに自然降温させ、30 分間で室温まで  
戻した。その後、生じた固体を酢酸エチル 4 ml を加えて  
5 溶解し、さらに酢酸エチル 100 ml で希釈して、濃塩酸  
2 ml を含む冷水 50 ml、水 50 ml、飽和重曹水 50 ml、  
飽和食塩水 50 ml で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾  
燥して、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン＝  
10 1 : 5 ~ 1 : 1）により精製し、両標題化合物をそれ  
ぞれ白色粉末として 229 mg（PF 1022-050 物質）および 400 mg（PF 1022-051 物質）得た。  
また、PF 1022 物質を 460 mg 回収した。

PF 1022-050 物質：

15  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.7 - 1.1  
(27 H, m), 1.15 ~ 1.90 (33 H, m), 2.6  
~ 3.25 (16 H, m), 4.47 (1 H, m), 5.0 ~  
5.8 (7 H, m), 7.0 ~ 7.35 (8 H, m)

MS (SIMS) : 1060 (M + 1)

20 PF 1022-051 物質：

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.7 ~ 1.1  
(27 H, m), 1.2 ~ 1.85 (24 H, m), 2.64  
~ 3.20 (16 H, m), 4.46 (1 H, m), 5.0 ~  
5.75 (7 H, m), 7.0 ~ 7.45 (9 H, m)

MS (SIMS) : 1005 (M + 1)

実施例 68. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(t-BuO)PhLac]<sub>2</sub>  
(化合物コード番号 : PF1022-222 物質)

PF1022H 物質 3.59 g を塩化メチレン 36 ml  
5 と酢酸エチル 1.8 ml との混液に溶解し、その溶液へ  
40 °C にてイソブテン 7 ml と濃硫酸 0.6 ml とを加えて  
封管し、室温で 1 時間攪拌した。再び -40 °C に反応液  
を冷却し、開管してイソブテン 7 ml を加え、封管して室  
温で 14 時間攪拌した。 -30 °C に冷却して開管した。  
10 反応液へトリエチルアミン 4 ml を加えた後、溶媒を減圧  
留去した。

残渣を酢酸エチル 250 ml に溶解し、5 % 硫酸水素カ  
リウム、次いで 20 % 食塩水で順次洗浄して、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣  
15 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム  
- 酢酸エチル = 2 : 1 (v/v)) にて精製し、標題化合物  
1.43 g (35.7 %) を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -113^\circ$  (c = 0.1, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 0.85 ~ 1.05 (27  
20 H, m), 1.32 (18 H, s), 1.39 (3 H, d,  
J = 0.7), 1.41 ~ 1.93 (12 H, m), 2.69  
~ 2.96 (12 H, m), 3.08 (4 H, m), 4.50  
~ 5.64 (8 H, m), 7.02 (8 H, dd)

MS (SIMS) : 1093 (M + 1)

実施例 69. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BTH)Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号: PF 1022-038 物質)

窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィンオキシド

- 5 1.79 g を塩化メチレン 10 ml に溶解し、氷冷下無水トリフルオロメタンスルホン酸の 0.7 M 塩化メチレン溶液 4.5 ml を加えた。0℃で30分間攪拌した後、Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 1.18 g とオルトアミノチオフェノール 0.14 ml との  
10 塩化メチレン (5.5 ml) 溶液を滴下し、0℃で2時間攪拌した。

その反応液へクロロホルム 30 ml を加え、5% 硫酸水素カリウム 30 ml、飽和重曹水 (30 ml × 2)、飽和食塩水 30 ml で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

- 15 溶媒を減圧留去した後、酢酸エチル 30 ml とジエチルエーテル 50 ml とを加え、生じた沈澱を濾去し、濾液を濃縮した。窒素雰囲気下、氷冷したトリフェニルホスフィンオキシド 1.79 g の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸の 0.7 M 塩化メチ  
20 レン溶液 4.5 ml を加え、0℃で1時間攪拌した後、上記の残渣の塩化メチレン溶液を加えて、徐々に室温まで昇温し、同温で2時間45分攪拌した。

その反応液にクロロホルム 30 ml を加え、水 30 ml、飽和重曹水 30 ml で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。溶媒を減圧濃縮後、酢酸エチル 1 ml、ジエチル  
エーテル 20 ml を加え、生じた沈澱を濾去し、濾液を濃  
縮した。再度ジエチルエーテル 15 ml を加え、生じた沈  
澱を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣を 2 回のシリ  
5 カゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸  
エチル = 8 : 1 およびトルエン：酢酸エチル = 3 : 1 ~  
2 : 1）により精製し、標題化合物 418 mg を白色粉末  
として得た。

$[\alpha]_D = -109^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , KSCN 添加) :  $\delta = 0.70$   
~  $1.02$  (24 H, m),  $1.18 \sim 1.90$  (18 H, m),  
 $2.93$  (3 H, s),  $2.96$  (3 H, s),  $3.03$  (3 H,  
s),  $3.18$  (3 H, s),  $3.0 \sim 3.2$  (2 H, m),  
 $3.6 \sim 3.8$  (2 H, m),  $5.28 \sim 5.50$  (6 H, m),  
15  $5.56$  (1 H, dd,  $J = 5.9, 8.6$  Hz),  $5.95$   
(1 H, dd,  $J = 5.4, 8.2$  Hz),  $7.22 \sim 7.60$   
(7 H, m),  $8.0$  (2 H, t,  $J = 8.1$  Hz)

MS (SIMS) : 1006 ( $M+1$ )

実施例 70. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BTH)Lac]<sub>2</sub> (化合  
20 物コード番号 : PF1022-037 物質)

窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィンオキシド

3.65 g をジクロロエタン 20 ml に溶解し、氷冷下に  
無水トリフルオロメタンスルホン酸の 0.7 M 塩化メチ  
レン溶液 9.5 ml を加えた。0℃で 30 分間攪拌した後、

Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac] 1.16 g、オルトアミノチオフェノール 0.31 ml のジクロロエタン 11 ml 溶液を滴下した。4.5 分間かけて 80 °C まで昇温し、同温で 1 時間攪拌した。

- 5 反応液へクロロホルム 50 ml を加え、水 30 ml で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－酢酸エチル＝8：1～10：3）により精製し、標題化合物 0.26 g を白色粉末として得た。

10  $[\alpha]_D = -65.1^\circ$  ( $c = 0.10$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 0.5 \sim 1.1$  (27 H, m), 1.18 ~ 1.85 (15 H, m), 2.76 ~ 3.76 (16 H, m), 4.49 (1 H, dd,  $J = 5.3, 9.7$  Hz), 5.09 (1 H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.22 ~ 5.62 (4 H, m), 6.08 (1 H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.17 (1 H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.30 ~ 7.58 (4 H, m), 7.80 ~ 8.00 (4 H, m)

MS (FD) : 1062 (M)

- 実施例 71. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(BIM)Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] (化合物コード番号 : PF1022-040 物質)

Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(HOCO)Lac-MeLeu-Lac-MeLeu-PhLac] 366 mg、オルトフェニレンジアミン 55.9 mg、BOP-Cl 142.7 mg およびジイソプロピルエチル

アミン 0.16 ml を塩化メチレン 15 ml に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。クロロホルム 30 ml を加え、飽和重曹水 30 ml で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧濃縮した。

- 5 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）により精製した。主生成物（389 mg）をベンゼン 40 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸水和物 14.5 mg を加え、ディーンスタークの装置を用いて 4 時間加熱還流した。さらに p-トルエンスルホン酸水和物 70 mg を追加して、5 時間加熱還流した。室温に戻した後、酢酸エチル 50 ml を加え、飽和重曹水 40 ml で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧留去して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール＝100：1～50：1）により精製し、  
15 標題化合物 243.7 mg を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -108^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , KSCN 添加) :  $\delta = 0.66$  (3H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ),  $0.77$  (3H, d,  $J = 6.5$   
20  $\text{Hz}$ ),  $0.80 \sim 0.98$  (18H, m),  $1.10 \sim 1.88$  (18H, m),  $2.90, 2.92, 3.01, 3.15$  (3H  $\times 4$ , each s),  $3.0 \sim 3.2$  (2H, m),  $3.33$  (1H, dd,  $J = 10.0, 15.0 \text{ Hz}$ ),  $3.48$  (1H, dd,  $J = 4.9, 15.0 \text{ Hz}$ ),  $5.26 \sim 5.48$  (6H, m),

5.54 (1H, dd,  $J = 5.5, 9.0$  Hz), 5.84 (1H, dd,  $J = 4.9, 10.0$  Hz), 7.20 ~ 7.38 (7H, m), 7.55 (2H, bs)

MS (FAB) : 989 ( $M + 1$ )

- 5 実施例 72. Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(ATH)PhLac]<sub>2</sub>  
(化合物コード番号: PF1022-056物質)

実施例 49 で得られた Cyclo[MeLeu-Lac-MeLeu-(CH<sub>3</sub>CO)PhLac]<sub>2</sub> (化合物コード番号: PF1022-048物質) 321 mg をクロロホルム 20 ml に溶解し、臭素のクロロホルム 1.56 M 溶液 0.4 ml をと 48% 臭化水素酸 1 滴とを加え、室温で 2 時間攪拌した。クロロホルム 30 ml を加えて希釈し、飽和重曹水 30 ml で洗浄し、さらに水層をクロロホルム 30 ml で抽出した。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。

15 縮した。

得られた残渣を THF 15 ml に溶解し、チオ尿素 96 mg、炭酸水素ナトリウム 130 mg および水 1 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチル 50 ml を加え、飽和重曹水 30 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール = 50 : 1 ~ 50 : 2) により精製し、標題化合物 216 mg を白色粉末として得た。

20 溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム

$[\alpha]_D = -86.2^\circ$  ( $c = 0.11$ , MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.74 \sim 1.06$  (27 H, m),  $1.20 \sim 1.84$  (15 H, m),  $2.70 \sim 3.22$  (16 H, m),  $4.48$  (1 H, m),  $4.96$  (4 H, bs),  $5.08$  (1 H, q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ),  $5.16 \sim 5.72$  (6 H, m),  $5.71$  (2 H, s),  $7.20 \sim 7.30$  (4 H, m),  $7.64 \sim 7.76$  (4 H, m)  
MS (エレクトロスプレー) : 1145 ( $M+1$ ),  
1167 ( $M+Na$ )

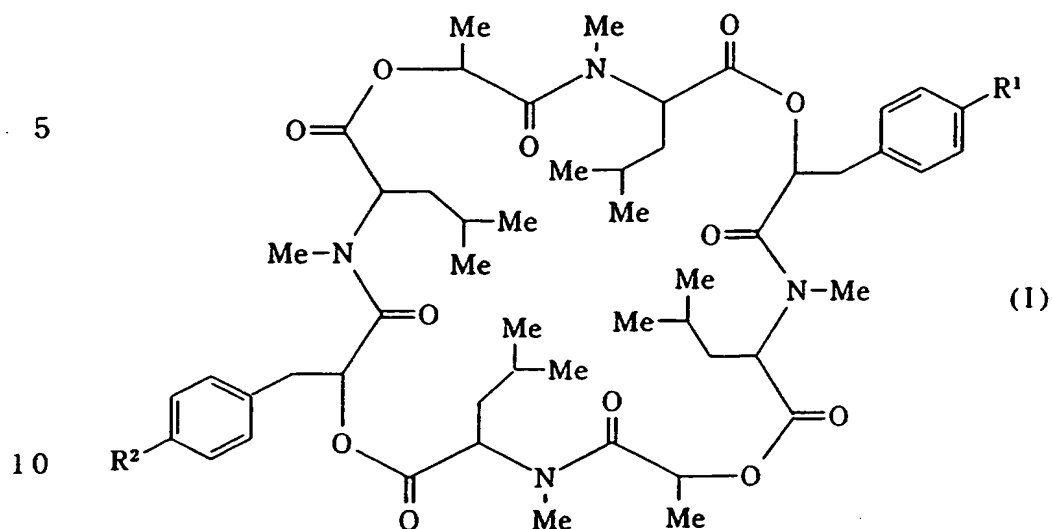
#### 産業上の利用分野

- 10 本発明によって今回提供された前記の一般式 (I)、  
(II)、(III) で示される新規環状デプシペプチド P  
F1022 物質誘導体は、人間ならびに家畜動物および  
ペット動物に寄生する各種の寄生虫に対して駆虫活性を  
有し、従って寄生虫感染症のための予防または治療に駆  
15 虫剤として用いるのに有用である。



## 請 求 の 範 囲

## 1. 次の一般式 (I)



〔式中、(i)  $R^1$ は、水素原子を示し且つ $R^2$ は、シア  
 ノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、チオカルバモイル ( $C_1 \sim C_6$ )  
 アルコキシ基、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ  
 15 基、保護基を有するアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、  
 N-モノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アル  
 コキシ基、N, N-ジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ )  
 アルコキシ基、N, N-ジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アル  
 コキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル) アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコ  
 20 シ基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以  
 上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよ  
 い5員または6員の) 環状アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコ  
 シ基、環構成原子として3個以下のヘテロ原子 (窒素原  
 子、酸素原子、または硫黄原子) を含有し且つ置換基

(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル基またはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>-シクロアルキル基またはハロゲン(塩素、臭素、ふっ素)で置換されてもよいフェニル基)を有してもよい5員または6員の飽和または不飽和の複素環を置換基として有する(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、置換基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよい(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル基、N,N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノカルボニル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノアルコキシカルボニル基、N,N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノアルコキシカルボニル基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシカルボニル基、ホルミルオキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルキルカルボニル基、カルボキシル基、t-ブチル基、2-アミノチアゾリル基またはt-ブトキシ基を示すか、あるいは(ii) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は相互に同じであり且つ各々はシアノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、チオカルバモイル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、保護基を有するアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N,N-ジ

- (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ基、  
N, N-ジ ( (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル) アミノ (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ基、 (環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員  
5 の) 環状アミノ (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ基、環構成原子として3個以下のヘテロ原子 (窒素原子、酸素原子、または硫黄原子) を含有し且つ置換基 (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル基またはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>-シクロアルキル基またはハロゲン  
10 (塩素、臭素、ふっ素) で置換されてもよいフェニル基) を有してもよい5員または6員の飽和または不飽和の複素環を置換基として有する (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ基、置換基 (ハロゲンまたは水酸基) を有してもよい (C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>) アルカノイル基、N-モノ (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル  
15 カルバモイル基、N, N-ジ (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルカルバモイル基、 (環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の) 環状アミノカルボニル基、N-モノ (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アル  
20 コキシカルボニル基、N, N-ジ (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルアミノアルコキシカルボニル基、 (環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の) 環状アミノ (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル基、ホルミルオ

キシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルカルボニル基、カルボキシル基、*t*-ブチル基、2-アミノチアゾリル基または*t*-ブトキシ基を示し、またMeは、メチル基を示す]で表される環状デブシペプチド、PF1022物質誘導体。

- 5            2. 請求の範囲1に示される一般式(1)で(i)  
               $R^1$ が水素原子で且つ  $R^2$ が、シアノメトキシ基、チ  
              オカルバモイルメトキシ基、2-アミノエトキシ基、2  
              - (N-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ)エトキシ  
              基、2- (N-モノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ) エト  
 10            キシまたは3- (N-モノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ)  
              プロポキシ基、2- (N, N-ジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル  
              アミノ) エトキシまたは3- (N, N-ジ ( $C_1 \sim C_6$ )  
              アルキルアミノ) プロポキシ基、2- (N, N-ジ ( $C_1$   
               $\sim C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル) アミノ) エ  
 15            トキシ基、2-モルホリノエトキシ基、2-ピロリジノ  
              エトキシ基、2-ピペリジノエトキシ基、複素環〔ピロ  
              リジン、イミダゾール、チアゾール、フラン、テトラヒ  
              ドロフラン、5-( $C_1 \sim C_6$ の分岐してもよい) アルキル  
              -1, 2, 4-オキサジアゾール、5- (ハロゲンで置  
 20            換されてもよい) フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾ  
              ール、5-( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル-1, 2, 4-オ  
              キサジアゾール、ハロゲンで置換されてもよいピリジン、  
              またはN-ジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルテトラヒドロピリミ  
              ジン〕で置換されたメトキシ基、置換基 (ハロゲンまた

- は水酸基)を有してもよいアセチル基、カルバモイル基、  
N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモ  
イル基、ホルホリノカルボニル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)  
アルキルアミノエトキシカルボニル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>  
5 ~C<sub>6</sub>)アルキルアミノエトキシカルボニル基、ホルホ  
リノエトキシカルボニル基、ホルミルオキシメチルカル  
ボニル基、カルボキシル基、t-ブチル基、2-アミノ  
チアゾリル基、またはt-ブトキシ基であるか、あるい  
は(ii) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は相互に同じであり且つ各々はシアノ  
10 メトキシ基、チオカルバモイルメトキシ基、2-アミノ  
エトキシ基、2-(N-t-ブチルオキシカルボニルア  
ミノ)エトキシ基、2-(N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキ  
ルアミノ)エトキシまたは3-(N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)  
アルキルアミノ)プロポキシ基、2-(N, N-ジ(C<sub>1</sub>  
15 ~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)エトキシまたは3-(N, N  
-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)プロポキシ基、2-  
(N, N-ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アル  
キル)アミノ)エトキシ基、2-ホルホリノエトキシ基、  
2-ピロリジノエトキシ基、2-ピペリジノエトキシ基、  
20 複素環〔ピロリジン、イミダゾール、チアゾール、フラ  
ン、テトラヒドロフラン、5-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の分岐してもよ  
い)アルキル-1, 2, 4-オキサジアゾール、5-  
(ハロゲンで置換されてもよい)フェニル-1, 2, 4  
-オキサジアゾール、5-(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-

1, 2, 4-オキサジアゾール、ハロゲンで置換されてもよいピリジン、またはN-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルテトラヒドロピリミジン]で置換されたメトキシ基、置換基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよいアセチル基、  
5 カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、ホルホリノカルボニル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノエトキシカルボニル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノエトキシカルボニル基、ホルホリノエトキシカルボニル基、ホルミ  
10 ルオキシメチルカルボニル基、カルボキシル基、t-ブチル基、2-アミノチアゾリル基、またはt-ブトキシ基である請求の範囲1に記載の化合物。

3. 請求の範囲1に示される一般式(I)で(i)  
R<sup>1</sup>は水素原子であり且つR<sup>2</sup>は、シアノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アル  
15 コキシ基、チオカルバモイル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、保護基を有するアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、  
20 N, N-ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、または(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基、あるい

は t-ブトキシ基であるか、あるいは (ii)  $R^1$  と  $R^2$  は相互に同じであって各々はシアノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、チオカルバモイル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、保護基を有するアミノ

5 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、N-モノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、N, N-ジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、N, N-ジ (( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル) アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、または (環構成原子

10 として窒素原子を 1 個又はそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい 5 員または 6 員の) 環状アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基、あるいは t-ブトキシ基である請求の範囲 1 に記載の化合物。

4. 請求の範囲 1 に示される一般式 (I) で (i)

15  $R^1$  は水素原子であり且つ  $R^2$  はシアノメトキシ基、チオカルバモイルメトキシ基、2-アミノエトキシ基、2-(N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ)エトキシ基、2-(N-モノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ)エトキシまたは 3-(N-モノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ)プロポキシ

20 基、2-(N, N-ジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ)エトキシまたは 3-(N, N-ジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ)プロポキシ基、2-(N, N-ジ (( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル) アミノ)エトキシ基、2-モルホリノエトキシ基、2-ピロリジノエトキシ基または 2-ピペリ

ジノエトキシ基あるいはt-ブトキシ基であるか、あるいは (ii)  $R^1$  と  $R^2$  は相互に同じであり且つ各々はシアノメトキシ基、2-アミノエトキシ基、2-(N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ)エトキシ基、2-(N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)エトキシまたは3-(N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)プロポキシ基、2-(N,N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)エトキシまたは3-(N,N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ)プロポキシ基、2-(N,N-ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ)エトキシ基、2-モルホリノエトキシ基、2-ピロリジノエトキシ基、または2-ピペリジノエトキシ基あるいはt-ブトキシ基である請求の範囲3に記載の化合物。

5. 請求の範囲1に示される一般式(I)で (i)  $R^1$  は水素原子であり且つ  $R^2$  は環構成原子として3個以下のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、または硫黄原子)を含有し、置換基(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル基またはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>-シクロアルキル基またはハロゲンで置換されてもよいフェニル基)を有してもよい5員ないし6員の飽和または不飽和の複素環を置換基として有する(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基であるか、あるいは (ii)  $R^1$  と  $R^2$  は各々独立して環構成原子として3個以下のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、または硫黄原子)を含有するが置換基(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル基またはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>-シクロアルキ



ル基またはハロゲン置換フェニル基)を有してもよい5員ないし6員の飽和または不飽和の複素環を置換基として有する(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ基である請求の範囲1に記載の化合物。

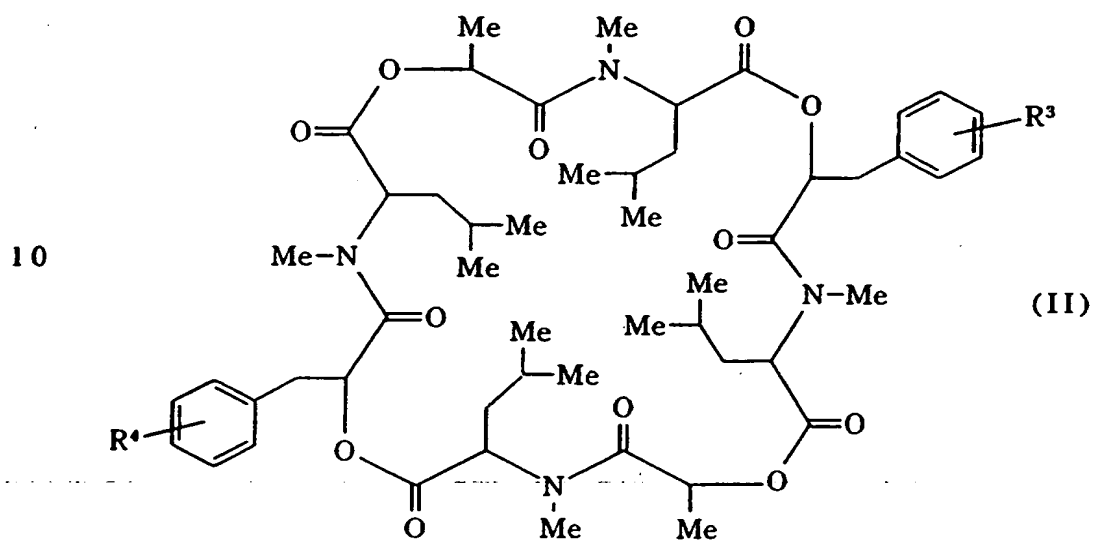
- 5            6. 請求の範囲1に示される一般式(I)で(i)  
R<sup>1</sup>は水素原子であり且つR<sup>2</sup>は置換基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよい(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル基、(環構成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、  
10 または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノカルボニル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノアルコキシカルボニル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、(環構  
15 成原子として窒素原子を1個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい5員または6員の)環状アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、ホルミルオキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル基、カルボキシル基、t-ブチル基、または2-アミノチアゾリ  
20 ル基を示すか、あるいは、(ii) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は相互に同じであり且つ各々は置換基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよい(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル基、(環構成原子として窒素原子

を 1 個またはそれ以上含み、さらに酸素原子または硫黄原子を含んでもよい 5 員または 6 員の)環状アミノカルボニル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、(環構成原子として窒素原子を 1 個またはそれ以上含み、さらに酸素原子、または硫黄原子を含んでもよい 5 員または 6 員の)環状アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル基、ホルミルオキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル基、カルボキシル基、t-ブチル基または 2-アミノチアゾリル基である請求の範囲 1 に記載の化合物。

7. 請求の範囲 1 に示される一般式 (I) で (i) R<sup>1</sup>が水素原子で且つ R<sup>2</sup>がカルボキシル基、置換基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよいアセチル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、ホルホルノカルボニル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノエトキシカルボニル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノエトキシカルボニル基、ホルホルノエトキシカルボニル基、ホルミルオキシメチルカルボニル基であり、あるいは (ii) R<sup>1</sup>と R<sup>2</sup>が互いに同じで各々はカルボキシル基、置換基(ハロゲンまたは水酸基)を有してもよいアセチル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、ホルホルノカルボニル基、N-モノ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)

アルキルアミノエトキシカルボニル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノエトキシカルボニル基、モルホリノエトキシカルボニル基、またはホルミルオキシメチルカルボニル基である請求の範囲 6 に記載の化合物。

5 8. 次の一般式 (II)

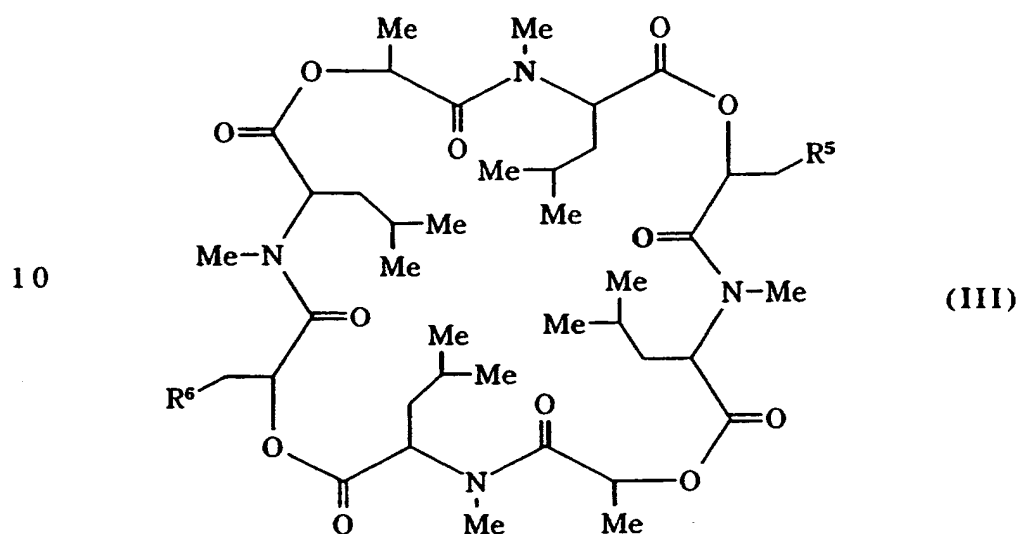


15 [式中、(i) R<sup>3</sup>は水素原子を示し且つ R<sup>4</sup>はフェニル基のオルト、メタまたはパラ位の任意の位置に結合したモルホリノ基であるか、あるいは (ii) R<sup>3</sup>はフェニル基のオルト、メタまたはパラ位の任意の位置に結合したモルホリノ基であり且つ R<sup>4</sup>はフェニル基のオルト位ま  
20 たはメタ位に結合したモルホリノ基を示し、また Me はメチル基を示す] で示される環状デブシペプチド、PF 1022 物質誘導体。

9. 請求の範囲 8 に示された一般式 (II) で (i) R<sup>3</sup>が水素原子であり且つ R<sup>4</sup>がフェニル基上のパラ位に

結合したモルホリノ基であるか、あるいは (ii)  $R^3$  がフェニル基上のオルト位またはパラ位に結合したモルホリノ基であり  $R^4$  はオルト位に結合したモルホリノ基である請求の範囲 8 に記載の化合物。

5 10. 次の一般式 (III)



- 15 [式中、(i)  $R^6$  は、フェニル基であり且つ  $R^5$  はカルボキシル基、保護されているカルボキシル基、または (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル基、あるいは窒素原子、酸素原子または硫黄原子を 1 以上含む 5 員または 6 員の不飽和複素環、あるいはこれら複素環とベンゼン環とが
- 20 縮合した 2 環の縮合複素環を示すか、あるいは (ii)  $R^5$  と  $R^6$  とは相互に同じであり且つ各々はカルボキシル基、保護されているカルボキシル基、または (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル基を示すか、あるいは窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を 1 以上含む 5 員または 6 員の不

飽和複素環、あるいはこれら複素環とベンゼン環とが縮合した2環の縮合複素環を示し、またMeはメチル基を示す]で示される環状デプシペプチド、PF1022物質誘導体。

- 5        1 1. 請求の範囲10に示された一般式(III)で  
      (i)  $R^6$ がフェニル基であり且つ $R^5$ がカルボキシ基、  
      メトキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル  
      基、ベンズチアゾリル基またはベンズイミダゾリル基で  
      あるか、あるいは(ii)  $R^5$ と $R^6$ とが相互に同じであり  
10    各々がカルボキシ基、メトキシカルボニル基、ジフェ  
      ニルメトキシカルボニル基、ベンズチアゾリル基または  
      ベンズイミダゾリル基である請求の範囲10に記載の化  
      合物。

- 1 2. 請求の範囲1に示される一般式(I)の環状デ  
15    プシペプチド、請求の範囲8に示される一般式(II)の  
      環状デプシペプチドおよび請求の範囲10に示される一  
      般式(III)環状デプシペプチドの少なくとも一つまたは  
      その酸付加塩を有効成分として含有することを特徴とす  
      る駆虫剤組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02730

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D273/00, A61K31/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D273/00, A61K31/395

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 94/19334, A (Meiji Seika Co.), September 1, 1994 (01. 09. 94) & EP, 685469, A	1 - 12
A	JP, 7-233068, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), September 5, 1995 (05. 09. 95) (Family: none)	1 - 12
A	JP, 6-184126, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), July 5, 1994 (05. 07. 94) (Family: none)	1 - 12
A	WO, 93/19053, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), September 30, 1993 (30. 09. 93) & EP, 634408, A	1 - 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 16, 1996 (16. 12. 96)

Date of mailing of the international search report

December 25, 1996 (25. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/02730

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D273/00, A61K31/395

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D273/00, A61K31/395

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 94/19334, A (Meiji Seika Co.) 1. 9月. 1994 (01. 09. 94) & EP, 685469, A	1-12
A	JP, 7-233068, A (明治製菓株式会社) 5. 9月. 1995 (05. 09. 95), ファミリーなし	1-12
A	JP, 6-184126, A (明治製菓株式会社) 5. 7月. 1994 (05. 07. 94), ファミリーなし	1-12
A	WO, 93/19053, A (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.) 30. 9月. 1993 (30. 09. 93) & EP, 634408, A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 12. 96

国際調査報告の発送日

25.12.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**